

SAURE HYDROLASEN IM NASENSEKRET
VON PATIENTEN
MIT VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN
IM BEREICH DER NASE
UND IHRER NEBENHÖHLEN

Marion Steuk

1978

Aus dem biochemischen Laboratorium
der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.H.H. Naumann

SAURE HYDROLASEN IM NASENSEKRET
VON PATIENTEN MIT VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN
IM BEREICH DER NASE UND IHRER NEBENHÖHLEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt
von
Marion Steuk
aus
München
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Dekan: Prof.Dr.med.W. Spann

Referent: Priv.Doiz.Dr.med.K. Schorn

Korreferent: Prof.Dr.med.H.H. Naumann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.1978



I. EINLEITUNG

1

II. VERGLEICHENDE RECHTSGESCHICHTE

1

A. RÖMISCHES RECHT

1

1. Die römische Fideicommissum

1

a) Begriff und Entstehung

1

b) Wirkung und Fortleben

1

c) Fideicommissum

1

2. Die römische Fideicommissum

1

3. Die römische Fideicommissum

1

4. Die römische Fideicommissum

1

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

1

III. VERGLEICHENDE RECHTSGESCHICHTE

1

a) Die römische Fideicommissum

1

b) Die römische Fideicommissum

1

c) Die römische Fideicommissum

1

d) Die römische Fideicommissum

1

e) Die römische Fideicommissum

1

f) Die römische Fideicommissum

1

g) Die römische Fideicommissum

1

h) Die römische Fideicommissum

1

i) Die römische Fideicommissum

1

j) Die römische Fideicommissum

1

k) Die römische Fideicommissum

1

l) Die römische Fideicommissum

1

m) Die römische Fideicommissum

1

n) Die römische Fideicommissum

1

o) Die römische Fideicommissum

1



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548315_0013

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A.	EINLEITUNG	1
B.	THEORETISCHER TEIL	4
I.	Vorbemerkung	4
II.	Die Lysosomen als Teiles eines dynamischen Systems	4
1.	Aufbau und Funktion der Lysosomen	4
2.	Lysosomenspeicherkrankheiten	6
3.	Beeinflussung der Lysosomen durch Vitamine	6
III.	Physiologie und Pathologie der Lysosomen	7
IV.	Einteilung der lysosomalen Enzyme	11
1.	α -D-Glucosidase	13
2.	β -D-Glucosidase	14
3.	α -D-Galactosidase	15
4.	β -D-Galactosidase	17
5.	α -L-Fucosidase	18
6.	α -D-Mannosidase	19
7.	N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase	19
8.	4-Nitrophenyl- β -D-Glucuronidase	21
9.	Arylsulfatase	22
10.	Phosphodiesterase	23

	Seite
C. EXPERIMENTELLER TEIL	25
I. Sekretentnahme	25
II. Gefriertrocknung	25
III. Pufferherstellung	26
IV. Bestimmung der pH-Optima	26
V. Bestimmung der Enzymaktivitäten im Nasensekret	30
D. ERGEBNISSE	42
I. Ergebnisse der pH-Optimum- Bestimmung der einzelnen Hydrolasen (Abb.I - X)	42
II. Aufstellung der Normbereiche der einzelnen Hydrolasen im Nasensekret (Abb.XI - XXI)	54
III. Bestimmung der einzelnen Hydrolasen im pathologischen Nasensekret (Abb.XXII - XXXII)	63
E. DISKUSSION	78
F. ZUSAMMENFASSUNG	86
G. LITERATURVERZEICHNIS	88

A. EINLEITUNG

Enzym-Bestimmungen gehören heute zur diagnostischen Routine; sie sind ein unentbehrlicher Bestandteil der Diagnostik geworden. So lassen sich bereits leichte Schädigungen an großen und enzymreichen Organen wie Leber, Herz, Pankreas, Prostata, Knochen, Skelettmuskulatur und Blutzellen an einem Enzymanstieg im Plasma erkennen. Die Bestimmung der Transaminasen z.B. läßt Rückschlüsse auf eine eventuelle Leberschädigung zu; erhöhte Enzymwerte der sauren Phosphatase sind ein Zeichen für Prostata-Erkrankungen usw.

Es ist seit langem bekannt, daß Enzyme des Intermediärstoffwechsels auch im menschlichen Nasensekret vorkommen. Schorn und Hochstraßer konnten besonders bei den verschiedenen Rhinitiden signifikante Aktivitätsänderungen der Enzyme CPK, LDH und GOT im Nasensekret nachweisen (40).

Bei den Bestimmungen der Enzyme im Nasensekret trat immer wieder die Frage auf, ob diese durch Transsudation ins Nasensekret gelangten. In Versuchen von Ingelstedt und Ivstam (18) mittels intravenöser Applikation von Fluorescein konnte keine wesentliche Transsudationsfähigkeit der Nasenschleimhaut im physiologischen Zustand nachgewiesen werden. Lediglich bei bestimmten entzündlichen Erkrankungen der Nasenschleimhaut fand eine gewisse Transsudation statt (19).

Vergleichsbestimmungen der einzelnen Enzymaktivitäten im Serum und im entsprechenden Nasensekret (41) bei Patienten mit definierten Erkrankungen ergaben, daß die nachgewiesenen Enzyme des Intermediärstoffwechsels nicht durch Transsudation ins Nasensekret gelangen, sondern durch Exkretion - also ein Produkt der Nasenschleimhaut sind.

Gerade in den letzten Jahren wurde es durch neue Methoden der Grundlagenforschung möglich, die Kenntnisse vom Aufbau (21 - 25) und von der Funktion (29 - 35) der Nasenschleimhaut zu vermehren. Besonders die Einführung histochemischer Methoden zur Darstellung der Polysaccharide und Polysaccharideiweißverbindungen sowie die histofermentative Differenzierung dieser Substanzen brachten eine Fülle von neueren Erkenntnissen.

Es ist bekannt, daß bei abakteriellen und infektiösen Entzündungen, aber auch bei allergischen Reaktionen proteolytische Vorgänge eine wesentliche Rolle spielen. Intrazellulär folgt eine Stoffwechselsteigerung der Zellen, zunächst für den rasch startenden Anabolismus. Diese intrazellulären Verdauungsprozesse werden als eine Funktion der Lysosomen gesehen (4). Seit Entdeckung und Definition der Lysosomen als intracelluläre Verdauungsorgane durch de Duve hat sich ihr Vorkommen in zahlreichen Organen nachweisen lassen (4).

Die Lysosomen sind Zellorganellen, umgeben mit einer Lipoproteid-Membran, die wegen ihres Reichtums an verschiedenen Hydrolasen mit saurem pH-Optimum die Fähigkeit besitzen, komplex zusammengesetzte biologische Materialien wirksam bis zu niedermolekularen Bruchstücken abzubauen.

Im Rahmen dieser Dissertation soll nun untersucht werden, ob saure Hydrolasen auch im Nasensekret vorkommen und wo ihr pH-Optimum liegt. Bei einem Vorhandensein signifikanter Aktivitätsänderungen der sauren Hydrolasen im Nasensekret könnten die lysosomalen Enzyme möglicherweise zur Differentialdiagnostik bei verschiedenen Erkrankungen im Bereich der Nase und Nasennebenhöhlen herangezogen werden. Voraussetzung für diese Untersuchungen ist neben dem Nachweis der entsprechenden Enzyme im Nasensekret die Festlegung von Normbereichen. Die vorliegende Arbeit befaßt sich deshalb zunächst mit dem Nachweis und der Ermittlung von Normwerten der sauren Hydrolasen im menschlichen Nasensekret.

B. THEORETISCHER TEIL

I. Vorbemerkung

Der Reichtum an sauren Hydrolasen ist charakteristisch für die Lysosomen. Angaben, inwieweit diese Enzyme ausschließlich in den Lysosomen lokalisiert sind, oder inwieweit andere Zellfraktionen ebenfalls saure Hydrolasen in genuiner Weise enthalten, sind nicht ganz eindeutig. So gibt es eine Reihe von Arbeiten über extra - lysosomale saure Hydrolasen, die vermuten lassen, daß zwar immer die Hauptmenge dieser Enzyme in den Lysosomen gefunden wird, aber kleinere Anteile auch im Zytoplasma enthalten sind (42).

II. Die Lysosomen als Teile eines dynamischen Systems

1. Aufbau und Funktion der Lysosomen

Die Lysosomen sind Teile eines dynamischen Systems, das aus zwei bestimmten Räumen, einem endoplasmatischen und einem exoplasmatischen Raum besteht. Beide Räume sind durch eine Art Einwegbahn miteinander

verbunden, sodaß Materialien von dem inneren in den äußeren Raum, nicht aber umgekehrt wandern können. Dem exoplasmatischen Raum werden bestimmte Funktionen zugeschrieben (2), erstens die Speicherung endogener biosynthetischer Produkte zusammen mit Zymogengranula, primären Lysosomen und anderen Sekretionsgranula, zweitens die exozytische Entleerung des gespeicherten Materials, drittens die Verdauung endozytärer Substanzen (Autophagie) und viertens die exozytische Verdauung (Heterophagie). Das "primäre Lysosom" enthält die spezifischen sauren Hydrolasen und entsprechende Substrate und dient als Transportvesikel zwischen dem Ort der Enzymsynthese und dem verdauenden Körperchen, dem "sekundären Lysosom". Man nimmt an, daß die lysosomalen Enzyme auf der Oberfläche des endoplasmatischen Retikulums gebildet und direkt zu den heterophagen Vakuolen transportiert werden, wo sie sich vereinigen und einen komplexen Verdauungsprozeß einleiten können.

Bei pathologischen Vorgängen kommt es durch Zerstörung oder Veränderung der Lysosomenmembran zur Freisetzung der lysosomalen Enzyme aus ihrem Verband. Ihr Auftreten im Blutplasma läßt Rückschlüsse auf tiefergehende Zellschäden bzw. autolytische Prozesse zu (15).

2. Lysosomenspeicherkrankheiten

Die Funktion der Lysosomen im katabolen Stoffwechsel zeigt sich besonders deutlich im Auftreten von Lysosomen-Speicherkrankheiten. Ist nämlich das phagozytierte Material durch lysosomale Enzyme nicht angreifbar, oder findet aufgrund eines genetischen Enzymdefektes ein unvollständiger enzymatischer Abbau statt, wird das Material in den Lysosomen gespeichert und reichert sich dort an. Zu solchen lysosomalen Speicherkrankheiten gehören die Mucopolysaccharidosen und die Lipidspeicherkrankheiten bzw. Sphingolipidosen. Als klinische Symptome stehen Demenz, Verlust des Augenlichtes, Zwergwuchs und neurologische Ausfallerscheinungen im Vordergrund (8).

3. Beeinflussung der Lysosomen durch Vitamine

Die Wirkung der Vitamine A und E auf die Lysosomen ist bekannt, seit entdeckt wurde, daß Vitamin A zu einer "Aktivierung" lysosomaler Enzyme in der Gewebekultur und bei isolierten Lysosomen führt (42).

Es wird ein Angriff auf die Lysosomen-Membran vermutet, der durch die Tätigkeit lysosomaler Enzyme einen Gewebsuntergang zur Folge hat. Kaninchen, die infolge Vitamin E-Mangels die Symptome der Muskeldystrophie aufwiesen, zeigten stark erhöhte Aktivitäten der drei lysosomalen Enzyme: saure Ribonuclease (11 fach) Kathepsin (15 fach), β - Galaktosidase (61 fach) und Arylsulfatase (über 100 fach). Mit dem Enzymanstieg konnte parallel eine erhöhte Ausscheidung von Abbauprodukten des Muskelgewebes (Kreatin, Allantoin, Aminosäuren) im Harn gemessen werden. Die Beeinflussung der Lysosomen durch Vitamine scheint jedoch sehr spezifisch zu sein.

III. Physiologie und Pathologie der Lysosomen

Lysosomen sind ursprünglich in der Rattenleber studiert worden (42). Später konnten auch in der Leber des Menschen Lysosomen biochemisch nachgewiesen werden. Bei experimentellen Leberschädigungen durch Tetrachlorkohlenstoff, Dimethylnitrosamin, Beryllium, Thallium und Thioacetamid wurden erhöhte Aktivitäten der sauren Hydrolasen festgestellt. In vivo-Untersuchungen ergaben, daß eine Lysosomen-Schädigung nach Tetrachlorkohlenstoffgaben erst relativ spät und in geringem Ausmaß

eintritt. Deshalb nimmt man an, daß die Lysosomen erst sekundär als Spätfolge ihre Tätigkeit erhöhen.

Auch im Nebennierenmark konnte durch die Kombination von Zentrifugentechnik und Elektronenmikroskop eine Reihe lysosomaler Enzyme lokalisiert werden. Gut erforscht ist die Bedeutung der Lysosomen in lymphatischen Geweben wie Milz, Thymus und Lymphknoten. In der Milz wurden vor allem Kathepsine A - E, Ribonuclease und Desoxyribonuclease gefunden. Thymus ist im ganzen etwas enzymärmer als Milz, jedoch reich an sauren Glucosidasen und Kathepsin B. Außerdem wurden Lysosomen im synovialen Gewebe nachgewiesen. So konnte man z.B. bei Tuberkulose oder rheumatoider Arthritis einen Umschaltvorgang der vorher dominierenden Synthese des Mucoproteins in die des Tropokollagens feststellen. Man nimmt an, daß dieser Vorgang möglicherweise lysosomal induziert ist (2).

Die Beteiligung der Lysosomen am Entzündungs-
geschehen ist bekannt. Als Lysosomenträger
fungieren die Leukozyten. Bei Serumunter-
suchen von Kindern (1) konnte nachgewiesen
werden, daß die Carboxypeptidase A (CNP)
der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
und der Leukozytenzahl bei praktisch allen
akuten oder schweren entzündlichen Prozessen
signifikant korreliert.

Platt, Hermann und Stein (37, 39) erarbeite-
ten umfangreiches Material über die Aktivi-
täten der Glykosaminoglykano-Hydrolasen
(Hyaluronidase, β -Glucuronidase und β -Acetyl-
glucosaminidase) und die der Peptidhydrolasen
(Kathepsin D und saure Carboxypeptidase) an
zahlreichen menschlichen Organen. Mit Aus-
nahme eines fehlenden Aktivitätsnachweises
der Hyaluronidase in Pankreas und im weib-
lichen Gehirn konnten die fünf lysosomalen
Enzyme in Herz, Leber, Lunge, Lymphknoten,
Milz, Thymus, Gehirn, Hypophyse, Hoden,
Niere, Nebenniere, Schilddrüse und Subkutan-
gewebe nachgewiesen werden. Die höchsten
Aktivitäten wurden in Thymus, Leber und
Milz gemessen. Ferner wurden in männlichen
Erwachsenen-Organen höhere Enzymaktivitäten

als in weiblichen gefunden, während in den untersuchten Säuglingsorganen Leber und Thymus, die weiblichen Organe die höheren Aktivitäten aufwiesen. Erhöhte Werte der Glykosaminoglykano-Hydrolasen wurden an menschlichen Aorten mit arteriosklerotischen Veränderungen gefunden (38). Den Nachweis lysosomaler Enzyme in der Glandula submandibularis des Menschen und der Ratte konnte Hochstraßer erbringen (17). Angaben über das Vorkommen von sauren Hydrolasen im menschlichen Nasensekret liegen bis jetzt wenig vor. Lediglich das Vorkommen von Hyaluronidase in der Nasenschleimhaut wurde bisher von Packalén und Bergqvist nachgewiesen (36).

Nach dem ursprünglichen Konzept von de Duve wurden zunächst nur saure Ribonuclease, saure Desoxyribonuclease, saure Phosphatase, Phosphoproteid-Phosphatase, Kathepsin, Kollagenase, α - Glucosidase, β - N - Acetylglucosaminidase, β - Glucuronidase, β - Galactosidase, α - Mannosidase sowie Arylsulfatase als lysosomale Enzyme anerkannt. Später kamen jedoch noch folgende Enzyme hinzu: Plasminogen-Aktivator, Sulfatasen A und B, Hyaluronidase, Phospholipase A, saure Lipase, Kathepsine B und C, Phosphatidsäure-Phosphatase und Lysozym (42).

IV. Einteilung der lysosomalen Enzyme

Die Enzyme werden nach Empfehlungen der J U B (=International Union of Biochemistry) in 6 Hauptklassen eingeteilt; innerhalb der Hauptklassen wird nach den chemischen Bindungen, die gelöst oder geknüpft werden, weiter aufgeteilt.

Einteilung der Enzyme:

1. Oxidoreduktasen
2. Transferasen
3. Hydrolasen
4. Lyasen
5. Isomerasen
6. Ligasen

In dieser Arbeit beschränkten wir uns auf die Suche nach sauren Hydrolasen. Da die Hydrolasen vorwiegend erst im sauren Milieu ihre Aktivität entfalten und subzellulär hauptsächlich in den Lysosomen lokalisiert sind, werden sie oft schlechthin lysosomale Enzyme genannt.

Je nach Substrat werden die Hydrolasen in fünf Gruppen eingeteilt:

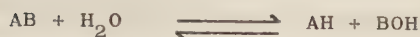
- a) Phosphatasen
- b) Glucosidasen
- c) Sulfatasen
- d) Carboxylesterhydrolasen
- e) Peptidasen

In dieser Arbeit sollen außer zwei Enzymen aus der Gruppe der Esterbindungen - spaltende Enzyme (Phosphodiesterase und Arylsulfatase) im wesentlichen Glykosidspaltende Enzyme untersucht werden.

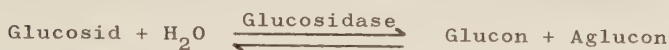
Die einzelnen Enzyme

Die Glucosidasen sind meistens gruppenspezifisch; d.h. ihre Spezifität ist auf die Natur des glykosidisch gebundenen Zuckers und die Art der glykosidischen Bindung gerichtet. Dementsprechend werden unterschieden: α -Glucosidasen,
 β -Glucosidasen, α -Galactosidasen,
 β -Galactosidasen usw.

Reaktionsprinzip der Hydrolasen:



Reaktionsprinzip der Glucosidasen:

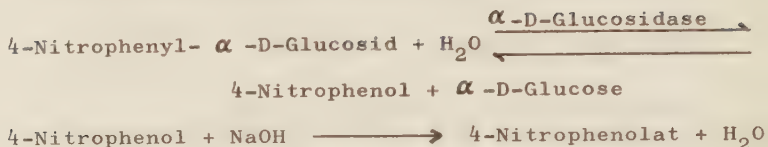


1. α -D-Glucosidase

a) Vorkommen und Funktion:

Die α -Glucosidase (Maltase) spaltet spezifisch α -glucosidische Bindungen, bevorzugt α -1,4-Bindungen; α -1,6-Bindungen werden nur langsam, β -glucosidische Bindungen werden überhaupt nicht angegriffen. Die α -Glucosidase kommt vor in: Leber, Niere, Nebenhoden und Glandula submandibularis des Menschen. Eine aufgrund eines α -Glucosidase-Defektes genetisch bedingte Störung im intestinalen Kohlenhydratabbau liegt bei der generalisierten Glucogenose Typ II vor. Dadurch kommt es zu einer Glykogenspeicherung in Niere, Nebenniere, Ganglienzellen und Organen des RES. Die klinischen Symptome sind beim kardialen Typ (Pompe): Kardiomegalie, Zyanose, Dyspnoe, Makroglossie. Bei der neuromuskulären Form sind die Symptome ähnlich einer spinalen Muskelatrophie: Hypotonie, bulbäre Symptome, Makroglossie (3, 10, 12, 43).

b) Reaktionsprinzip



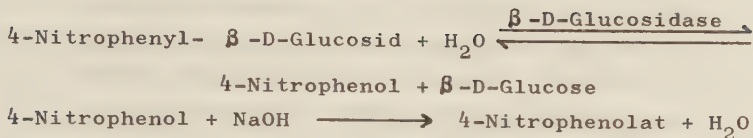
2. β -D-Glucosidase

a) Vorkommen und Funktion

Die β -Glucosidase ("Emulsin" aus süßen Mandeln) spaltet natürliche und synthetische β -Glucoside, z.B. β -Methylglucosid, Amygdalin, Cellobiose u.a. β -Glucosidase zählt im engeren Sinn nicht zu den lysosomalen Enzymen. Es konnte jedoch bei pH 5,0 eine β -Glucosidase aus Lysosomen der Rattenleber und Niere vor kurzem isoliert werden (3, 10, 12, 43). Das Enzym kommt praktisch in allen Geweben vor. Die β -Glucosidase hat die Aufgabe, beim Glykogenabbau β -Glucose durch Hydrolysierung freizusetzen.

Das Fehlen der β -Glucosidase führt bei Morbus Gaucher zu einer Störung des Lipoidstoffwechsels mit Zerebrosi-
ablagerung in Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten.
Die klinischen Symptome sind Milztumor und Leberver-
größerung, sowie gelb-braune Verfärbung der Haut.

b) Reaktionsprinzip



3. α -D-Galactosidase

a) Vorkommen und Funktion

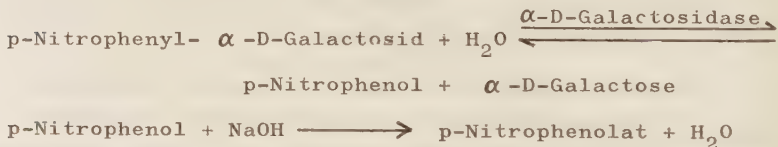
Die α -Galactosidase - aus grünen Kaffeebohnen gewonnen - hydrolysiert eine große Anzahl von α -D-galactopyranosidischen Bindungen.

1. Glucoside von Methanol, Phenol und p-Nitrophenol.
2. Disaccharide und Derivate : Melibiose, Epimelibiose, Planteobiose und Melibionsäure.
3. Trisaccharide : Manninokiose, Umbellipherose, Raffinose und Planteose.
4. Bei Oligosacchariden, die mehrere Galaktosylreste enthalten, spaltet das Enzym den unsubstituierten Galaktosylrest vom nicht reduzierenden Ende ab. Stachiose wird zunächst in Galactose und Raffinose hydrolysiert, die dann nach weiterer Hydrolyse Galactose und Sucrose ergibt.

Die α -Galactosidase wird zu den lysosomalen Glykosidasen gezählt, die in hoher Aktivität im Epithel von Bronchien, Uterus, Nebenhoden, Schilddrüse, Nervenzellen, Samenblase, Harnblase, Knochen und Glandula submandibularis des Menschen mit einem pH-Optimum von 5,0 vorkommt. Ebenso ist aber auch eine extralysosomale Lokalisation, z.B. im endoplasmatischen Retikulum, wahrscheinlich. Das Enzym spielt eine wichtige Rolle beim Abbau von komplexen Polysacchariden. Es hydrolysiert vorwiegend Tri- und Disaccharide (3, 10, 12).

Ein Defekt der α -Galactosidase liegt beim Fabry-Syndrom vor (Angiokeratoma corporis diffusum). Die klinischen Symptome sind: Angiokeratome der Haut, Hypertonie, Kardiomegalie und Niereninsuffizienz.

b) Reaktionsprinzip



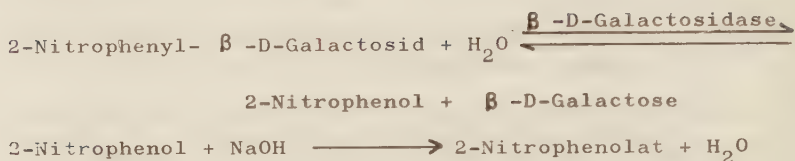
4. β -D-Galactosidase

a) Vorkommen und Funktion

Die β -Galactosidase (Lactase) spaltet β -D-Galactoside. In den Lysosomen von Leber, Milz, Niere, Uterus, Nebenhoden und Glandula submandibularis des Menschen kommt die saure β -Galactosidase weit verbreitet mit niedrigem pH-Optimum zwischen 3,0 und 5,0 vor. Auch eine nicht lysosomale β -Galactosidase konnte mit höherem pH-Wert im Gewebe nachgewiesen werden (3, 10, 12, 43).

Einen temporären Mangel an β -Galactosidase bezeichnet man als Lactase-Intolerenz. Hier wird die Lactose nicht hydrolysiert, sondern einesteils resorbiert (Lactosämie) und mit dem Harn ausgeschieden (Lactosurie), andernteils jedoch durch die intestinalen Bakterien vergärt; die Folge sind Diarrhoen. Ein permanenter Mangel an β -Galactosidase liegt bei der Alactasie vor. Die Symptome sind bei Säuglingen unzureichende Gewichtszunahme und Diarrhoe. Genetisch bedingte Stoffwechselanomalien, die auf einem Enzymdefekt der β -Galactosidasen beruhen, sind die generalisierte Gangliosidose, die Lactosyl-Ceramidose und die Krabbsche Erkrankung (Leukodystrophie). Die befallenen Organe sind Leber, Milz, RES und Gehirn (20).

b) Reaktionsprinzip:

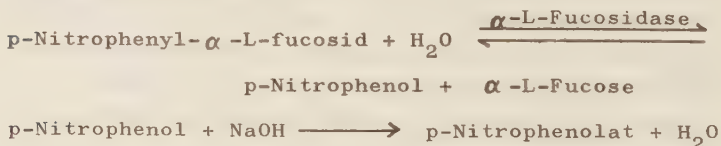


5. α -L-Fucosidase

a) Vorkommen und Funktion

Die α -Fucosidase spaltet p-Nitrophenyl- α -L-fucosid; sie wird als lysosomales Enzym angesehen. Das Enzym kommt in Leber, Niere, Nebenhoden und Glandula submandibularis der Ratte vor. Die physiologische Bedeutung der α -L-Fucosidase ist noch weitgehend unbekannt. Man nimmt jedoch an, daß das Enzym eine Rolle beim Abbau der Mucopolysaccharide spielt. Außerdem wird eine Beteiligung der α -L-Fucosidase beim Abbau von Blutgruppensubstanzen und Keratinsulfat diskutiert (3).

b) Reaktionsprinzip

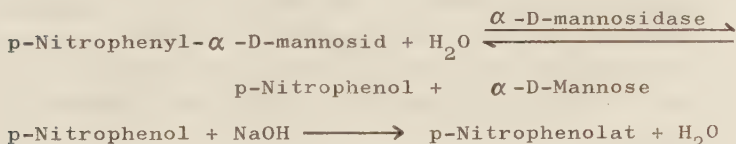


6. α -D-Mannosidase

a) Vorkommen und Funktion

Die α -Mannosidase spaltet α -D-Mannoside. Das Enzym konnte in den Lysosomen und im endoplasmatischen Retikulum nachgewiesen werden. Die α -Mannosidase kommt vor in: Uterus, Niere, männlicher Genitaltrakt, Makrophagen und Glandula submandibularis des Menschen und der Ratte. Eine Speicherkrankheit aufgrund eines Enzymmangels der α -Mannosidase liegt bei der Mannosidose vor (3, 9, 10, 43).

b) Reaktionsprinzip



7. N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase

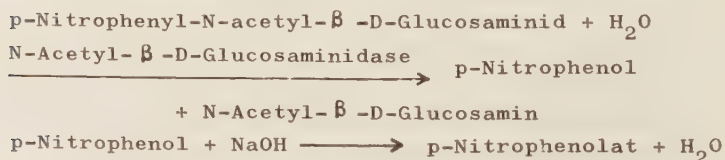
a) Vorkommen und Funktion

Die N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase spaltet Phenyl- β -N-acetyl-glucosaminid und -galactosaminid, p-Nitrophenyl- β -N-acetyl-glucosaminid und -galactosaminid.

Das Enzym konnte mit einem pH-Optimum zwischen 4,0 und 5,0 relativ fest gebunden in den Lysosomen nachgewiesen werden - tritt aber auch im endoplasmatischen Retikulum und im Zytoplasma auf (3, 10, 12, 43). Die N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase ist ein ubiquitäres Enzym, kommt jedoch besonders in Milz, Leber, Nebenhoden, Uterus, Hirn, Meerschweinchen-cochlea und Glandula submandibularis des Menschen und der Ratte vor.

Ein Enzymdefekt der β -N-Acetylglucosaminidase führt bei der Amaurotischen Idiotie zur Ablagerung von G_{M2} -Gangliosiden in Hirn, Leber und Milz. Diese rezessiv erbliche Lipidose führt gewöhnlich innerhalb der ersten Lebensjahre infolge Gehirndegeneration zum Tode. Bei den klinischen Symptomen stehen Demenz, Verlust des Augenlichtes und neurologische Ausfallerscheinungen im Vordergrund.

b) Reaktionsprinzip



8. 4-Nitrophenyl- β -D-Glucuronidase

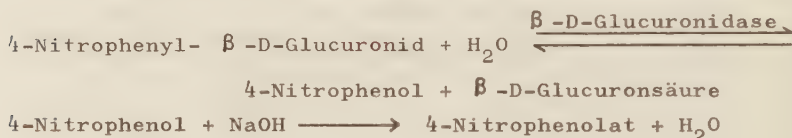
a) Vorkommen und Funktion

Die β -D-Glucuronidase gilt einerseits als Leitenzym der Lysosomen, andererseits ist das Enzym ein Strukturprotein des endoplasmatischen Retikulums (3, 43). Sie hydrolysiert eine Anzahl von konjugierten Glucuroniden, auch β -Glucuronide, ist aber unwirksam gegenüber α -Glucuroniden oder β -Glucosiden. Die β -D-Glucuronidase kommt in Leber, Milz, Niere, Nebennierenrinde, Nebenhoden und Meerschweinchencochlea vor, wobei ihr pH-Optimum organabhängig zwischen 4,0 und 5,5 liegt. Zusätzlich konnte das Enzym in Flüssigkeiten wie Harn, Galle, Vaginalflüssigkeit und Darmsaft, sowie Glandula submandibularis nachgewiesen werden (10, 13, 17).

Fishmann (1953) konnte als eine charakteristische Eigenschaft vieler Tumoren erhöhte β -Glucuronidase-Aktivitäten in Harn und Serum feststellen (14). Erhöhte Konzentrationen der β -Glucuronidase wurden bei Carcinomen im Bereich der Mundhöhle im Speichel, bei Magencarcinomen im Magensaft gefunden. Ebenso wurden deutliche Erhöhungen der β -Glucuronidase bei Verschlußikterus und toxisch degenerativen Hepatosen, besonders Leberzellverfettungen, gemessen.

Die physiologische Bedeutung der β -Glucuronidase ist nicht vollständig geklärt, es wird jedoch eine Beteiligung am Abbau von Mukopolysacchariden angenommen. In der klinischen Diagnostik wird das Enzym bei der progressiven Muskeldystrophie im Muskel und bei verschiedenen Nierenerkrankungen im Harn in erhöhter Konzentration nachgewiesen.

b) Reaktionsprinzip

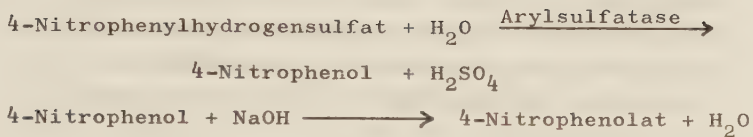


9. Arylsulfatase

a) Vorkommen und Funktion

Die Arylsulfatase (aus Weinbergschnecken) spaltet spezifisch Schwefelsäureester von Phenolen. Von dem Enzym existieren mindestens drei Isoenzyme: Arylsulfatase A, B und C. Die Arylsulfatase A und B sind vollständig an die Lysosomen gebunden, die Arylsulfatase C ist es nur zu einem gewissen Teil (3, 43). Die Arylsulfatase kommt in Niere und Meer-schweinchenvestibularisapparat vor. Bei der Sulfatidose fehlt das Enzym Arylsulfatase. Eine Erhöhung der Arylsulfatase in der Muskulatur wird bei der klinischen Diagnostik der Muskeldystrophie nachgewiesen.

b) Reaktionsprinzip



10. Phosphodiesterase

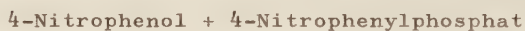
a) Vorkommen und Funktion

Die Phosphodiesterase katalysiert den hydrolytischen Abbau von Nucleinsäuren und Polynucleotiden. Ebenso zählen dazu Enzyme, welche die Phosphodiesterbindung in Phosphatide und deren Abbauprodukt, dem Glycerophosphorylcholin, spalten. Ferner existiert ein nicht sehr gut charakterisiertes Enzym, das als gruppenspezifische Phosphodiesterase aufgefaßt werden kann und als deren Leitsubstrat Bis- (p-Nitrophenyl)-phosphat gilt. Man ist sich aber noch nicht einig, ob es sich hierbei tatsächlich um ein selbständiges Enzym handelt oder ob die Hydrolyse des genannten Substrats und von Diphenylphosphat nicht nur eine Nebenwirkung anderer Phosphoesterasen ist.

Die saure Phosphodiesterase ist ebenfalls ein lysosomales Enzym, im Gegensatz zur alkalischen Phosphodiesterase, die extralysosomal nachweisbar ist. Die saure Phosphodiesterase, die in der Lage

ist, die Esterbindungen in zyklischen Nucleotidphosphaten und Polyribonucleotiden und Oligodesoxy-Ribonucleotiden anzugreifen, kommt weit verbreitet vor. Hohe Aktivitäten konnten in Leber, Herz und Glandula submandibularis nachgewiesen werden (3, 17, 43).

b) Reaktionsprinzip:



C. EXPERIMENTELLER TEIL

Die in dieser Arbeit verwendeten Nasensekrete stammen von gesunden Probanden und von Patienten mit Erkrankungen im Bereich der Nase und Nasennebenhöhlen.

I. Sekretentnahme

Die Sekretentnahme erfolgte durch zwei Baumwolltampons - getränkt mit physiologischer Kochsalzlösung - in die unteren Nasengänge. Nach ca. 20 Minuten wurden die Tampons entfernt und das anhaftende Sekret in Zentrifugengläsern mit 4 ml aqua dest. ausgewaschen. Das Eluat wurde dann abzentrifugiert und der Überstand in semipermeablen Membranen (Collodiumhülsen) gegen ca. 10 Liter dest. Wasser im Kühlschrank etwa 12 Stunden dialysiert. Dadurch erfolgte eine Diffusion der Elektrolyte durch die synthetischen Membranen und wir erhielten eine annähernd kristalloidfreie Lösung.

II. Gefriertrocknung

Nach Einfrieren in einer Kältemischung (Kohlensäureschnee in Methanol) wurde das Dialysat unter Hochvakuum getrocknet und die lyophilisierte Substanz für die Messungen verwendet.

III. Pufferherstellung

1. Material:

13,61 g KH_2PO_4 0,1 M

17,80 g Na_2HPO_4 0,1 M

1 l aqua dest.

2. Methode:

Für den Phosphatpuffer werden 13,61 g KH_2PO_4 (0,1 M) und 17,80 g Na_2HPO_4 (0,1 M) abgewogen. Beide Substanzen werden in 1 l aqua dest. aufgelöst und gut gemischt. Von dieser Lösung werden je etwa 100 ml in 10 Bechergläser gefüllt, die mit pH 3,5 bis pH 8,0 bezeichnet werden. Mit dem pH-Meter werden unter ständigem Rühren durch Zugabe von 2 n HCl (bzw. 2 n NaOH) die pH-Werte 3,5; 4,0; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0 eingestellt.

IV. Bestimmung der pH-Optima

Da die meisten Enzyme ihre spezifische katalytische Wirkung nur in einem bestimmten pH-Bereich entfalten, müssen die jeweiligen pH-Optima im Nasensekret ermittelt werden. Für die Bestimmung der pH-Optima wurden Mischsekrete von 90 Patienten ohne pathologische Veränderungen im Bereich der Nase, der Nasennebenhöhlen und der oberen Luftwege verwendet.

Zur photometrischen Messung der einzelnen Enzyme wird p-Nitrophenol als Indikator verwendet.

P-Nitrophenol ist eine farblose Neutralsäure, die unter Abgabe eines Protons in die korrespondierende Anionbase, das gelb gefärbte p-Nitrophenolation, übergeht.

Schematische Reaktion:



Zum Nachweis der gemessenen Enzyme wurden Substrate der Fa. Merck und Serva verwendet.

1. α -D-Glucosidase

a) Material

0,1 g 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid
in 5 ml aqua dest. gelöst
4 mg Nasensekret in 2,2 ml aqua dest. gelöst
0,2 M Phosphatpuffer (pH 3,5 bis 8,0)
0,02 n NaOH

b) Testansatz

20 Reagenzgläser werden beschriftet: 3,5 - 4,0 -
4,5 - 5,0 - 5,5 - 6,0 - 6,5 - 7,0 - 7,5 - 8,0 (je
10 für Leerwertansatz und Probeansatz)

Leerwertansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer

pH 3,5 - 4,0 - 4,5 - 5,0 - 5,5 - 6,0 -
6,5 - 7,0 - 7,5 - 8,0

0,1 ml 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid

5 ml 0,02 n NaOH

0,1 ml Nasensekretlösung

Probeansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer

pH 3,5 - 4,0 - 4,5 - 5,0 - 5,5 - 6,0 -
6,5 - 7,0 - 7,5 - 8,0

0,1 ml 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid

0,1 ml Nasensekretlösung

5 ml 0,02 n NaOH

c) Methode

In jedes der 20 Reagenzgläser (je 10 für Leerwert- und Probeansatz) werden 0,9 ml Phosphatpuffer entsprechend 3,5 - 4,0 - 4,5 - 5,0 - 5,5 - 6,0 - 6,5 - 7,0 - 7,5 und 8,0 einpipettiert. Dazu werden pro Reagenzglas 0,1 ml 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid pipettiert, in den Probeansatz zusätzlich 0,1 ml Nasensekret pro Reagenzglas. Die Reagenzgläser werden geschüttelt und 6 Std. bei 37°C im Wasserbad inkubiert.

Anschließend wird die Reaktion durch 5 ml 0,02 n NaOH unterbrochen. In den Leerwertansatz werden zusätzlich 0,1 ml Nasensekret pro Glas pipettiert, sodaß Leerwert - und Probeansatz quantitativ gleich sind. Die Extinktion wird in einer 1 cm - Küvette am Photometer bei Hg 405 nm gegen den Reagentienleerwert gemessen. Zwischen der Extinktion jeder Probe und dem Leerwertansatz wird die Differenz gebildet.

Material, Testansatz und Methode sind für die folgenden Enzyme dieselben wie eben beschrieben; es ändern sich nur die jeweiligen Substrate für die einzelnen Enzyme.

2. β -D-Glucosidase

Substrat: 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid

3. α -D-Galactosidase

Substrat: p-Nitrophenyl- α -D-galactopyranosid

4. β -D-Galactosidase

Substrat: 2-Nitrophenyl- β -D-galactopyranosid

5. α -L-Fucosidase

Substrat: p-Nitrophenyl- α -L-fucopyranosid

6. N-Acetyl-Glucosaminidase

Substrat: p-Nitrophenyl-N-acetyl- β -D-glucosaminid

7. α -D-Mannosidase

Substrat: p-Nitrophenyl- α -D-mannopyranosid

8. Arylsulfatase

Substrat: 4-Nitrophenylhydrogensulfat

9. Diesterase

Substrat: Bis (4-nitrophenyl)-phosphat

10. β -D-Glucuronidase

Substrat: 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid-
uronsäure

V. Bestimmung der Enzymaktivitäten im Nasensekret

Die Enzymaktivitäten im Nasensekret werden in ΔE pro mg Nasensekret-Trockensubstanz angegeben.

1. α -D-Glucosidase

a) Material:

0,02 g 4-Nitrophenyl- α -D- glucopyranosid
in 1 ml aqua dest. gelöst

4 mg Nasensekret in 2,2 ml aqua dest.
gelöst

0,2 M Phosphatpuffer pH 4,0 (pH 7,0)

0,02 n NaOH

b) Testansatz:

Leerwertansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,0 (7,0)
0,1 ml 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid
2 ml 0,02 n NaOH
0,2 ml Nasensekretlösung

Probeansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,0 (7,0)
0,1 ml 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid
0,2 ml Nasensekretlösung
2 ml 0,02 n NaOH

c) Methode:

In den Leerwertansatz und Probeansatz werden 0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,0 (pH 7,0) und 0,1 ml 4-Nitrophenyl- α -D-glucopyranosid einpipettiert, in den Probeansatz zusätzlich 0,2 ml Nasensekret. Die Reagenzgläser werden geschüttelt und anschließend 5 Std. bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Danach wird die Reaktion durch Zugabe von 2 ml 0,02 n Natronlauge gestoppt. In den Leerwertansatz werden zusätzlich 0,2 ml Nasensekret pipettiert, sodaß Leerwert- und Probeansatz quantitativ gleich sind.

Die Extinktion wird in einer 1 cm-Küvette am Photometer bei Hg 405 nm gegen den Reagentienleerwert gemessen. Zwischen der Extinktion jeder Probe und dem Leerwertansatz wird die Differenz gebildet. Aus dem Mittelwert der Extinktionsdifferenz errechnet sich die Aktivität der α -D-Glucosidase.

2. β -D-Glucosidase

a) Material:

0,02 g 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid
in 1 ml aqua dest. gelöst
4 mg Nasensekret in 2,2 ml aqua dest.
gelöst
0,2 M Phosphatpuffer pH 3,5
0,02 n NaOH

b) Testansatz:

Leerwertansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 3,5
0,1 ml 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid
2 ml 0,02 n NaOH
0,2 ml Nasensekretlösung

Probeansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 3,5
0,1 ml 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid

0,2 ml Nasensekretlösung

2 ml 0,02 n NaOH

c) Methode: entsprechend 1.

3. α -D-Galaktosidase

a) Material:

0,02 g p-Nitrophenyl- α -D-galactopyranosid
in 1 ml aqua dest. gelöst

4 mg Nasensekret in 2,2 ml aqua dest. gelöst

0,2 M Phosphatpuffer pH 4,5

0,02 n NaOH

b) Testansatz:

Leerwertansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,5

0,1 ml p-Nitrophenyl- α -D-galactopyranosid

2 ml 0,02 n NaOH

0,2 ml Nasensekretlösung

Probeansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,5

0,1 ml p-Nitrophenyl- α -D-galactopyranosid

0,2 ml Nasensekretlösung

2 ml 0,02 n NaOH

c) Methode: entsprechend 1

4. β -D-Galactosidase

a) Material:

0,02 g	2-Nitrophenyl- β -D-galactopyranosid in 1 ml aqua dest. gelöst
4 mg	Nasensekret in 2,2 ml aqua dest. gelöst
0,2 M	Phosphatpuffer pH 5,0
0,02 n	NaOH

b) Testansatz:

Leerwertansatz:

0,9 ml	Phosphatpuffer pH 5,0
0,1 ml	2-Nitrophenyl- β -D-galactopyranosid
2 ml	0,02 n NaOH
0,2 ml	Nasensekretlösung

Probeansatz:

0,9 ml	Phosphatpuffer pH 5,0
0,1 ml	2-Nitrophenyl- β -D-galactopyranosid
0,2 ml	Nasensekretlösung
2 ml	0,02 n NaOH

c) Methode: entsprechend 1

5. α -L-Fucosidase

a) Material:

0,02 g p-Nitrophenyl- α -L-fucopyranosid
in 1 ml aqua dest. gelöst
4 mg Nasensekret in 2,2 ml aqua dest.
gelöst
0,2 M Phosphatpuffer pH 6,0
0,02 n NaOH

b) Testansatz:

Leerwertansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 6,0
0,1 ml p-Nitrophenyl- α -L-fucopyranosid
2 ml 0,02 n NaOH
0,2 ml Nasensekretlösung

Probeansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 6,0
0,1 ml p-Nitrophenyl- α -L-fucopyranosid
0,2 ml Nasensekretlösung
2 ml 0,02 n NaOH

c) Methode: entsprechend 1

6. β -D-Acetylglucosaminidase

a) Material:

0,02 g p-Nitrophenyl-N-acetyl- β -D-glucos-
aminid in 1 ml aqua dest. gelöst
4 mg Nasensekret in 2,2 ml aqua dest.
gelöst
0,2 M Phosphatpuffer pH 4,0
0,02 n NaOH

b) Testansatz:

Leerwertansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,0
0,1 ml p-Nitrophenyl-N-acetyl- β -D-glucos-
aminid
2 ml 0,02 n NaOH
0,2 ml Nasensekretlösung
(in 1,2 ml aqua dest. verdünnt)

Probeansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,0
0,1 ml p-Nitrophenyl-N-acetyl- β -D-glucos-
aminid

0,2 ml Nasensekretlösung
(in 1,2 ml aqua dest.verdünnt)
2 ml 0,02 n NaOH

c) Methode: entsprechend 1

Wegen der hohen Aktivität der β -D-Acetylglucosaminidase wurde die 0,2 ml Nasensekretlösung 1 : 6 verdünnt (0,2 ml Nasensekretlösung in 1,2 ml aqua dest.)

7. α -D-Mannosidase

a) Material:

0,02 g p-Nitrophenyl- α -D-mannopyranosid
in 1 ml aqua dest. gelöst
4 mg Nasensekret in 2,2 ml aqua dest.gelöst
0,2 M Phosphatpuffer pH 4,5
0,02 n NaOH

b) Testansatz:

Leerwertansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,5
0,1 ml p-Nitrophenyl- α -D-mannopyranosid
in 1 ml aqua dest. gelöst
2 ml Nasensekretlösung

Probeansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,5

0,1 ml p-Nitrophenyl- α -D-mannopyranosid

0,2 ml Nasensekretlösung

2 ml 0,02 n NaOH

c) Methode: entsprechend 1

8. Hydrogensulfatase

a) Material:

0,02 g 4-Nitrophenylhydrogensulfat
in 1 ml aqua dest. gelöst

4 mg Nasensekret in 2,2 ml aqua dest.
gelöst

0,2 M Phosphatpuffer pH 4,5

0,02 n NaOH

b) Testansatz:

Leerwertansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,5

0,1 ml 4-Nitrophenylhydrogensulfat

2 ml 0,02 n NaOH

0,2 ml Nasensekretlösung

Probeansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,5
0,1 ml 4-Nitrophenylhydrogensulfat
0,2 ml Nasensekretlösung
2 ml 0,02 n NaOH

c) Methode: entsprechend 1

9. Diesterase

a) Material:

0,02 g Bis (4-nitrophenyl)-phosphat in
1 ml aqua dest. gelöst
4 mg Nasensekret in 2,2 ml aqua dest.
gelöst
0,2 M Phosphatpuffer pH 4,5
0,02 n NaOH

b) Testansatz:

Leerwertansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,5
0,1 ml Bis (4-nitrophenyl)-phosphat
2 ml 0,02 n NaOH
0,2 ml Nasensekretlösung

Probeansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 4,5
0,1 ml Bis (4-nitrophenyl)-phosphat
0,2 ml Nasensekretlösung
2 ml 0,02 n NaOH

c) Methode: entsprechend 1

10. β -D-Glucuronidase

a) Material:

0,02 g 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid-
uronsäure in 1 ml aqua dest. gelöst
4 mg Nasensekret in 2,2 ml aqua dest. gelöst
0,2 M Phosphatpuffer pH 6,0
0,02 n NaOH

b) Testansatz:

Leerwertansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 6,0
0,1 ml 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid-
uronsäure
2 ml 0,02 n NaOH
0,2 ml Nasensekretlösung

Probeansatz:

0,9 ml Phosphatpuffer pH 6,0

0,1 ml 4-Nitrophenyl- β -D-glucopyranosid-
uronsäure

0,2 ml Nasensekretlösung

2 ml 0,02 n NaOH

c) Methode: entsprechend 1

D. ERGEBNISSE

I. Ergebnisse der pH-Optimum-Bestimmung der einzelnen Hydrolasen (Abb.I - X)

Das pH-Optimum der einzelnen Enzyme im Nasensekret wurde an Mischsekreten von 90 Patienten ohne pathologische Veränderung des Respirationstraktes gemessen. Alle in dieser Arbeit enthaltenen Ergebnisse für Enzymaktivitäten im Nasensekret sind auf 1 mg Nasensekret-Trockensubstanz bezogen. (Benennung: Δ E/mg Nasensekret). Anhand von Übersichtsabbildungen für jedes einzelne Enzym wurde dessen Aktivitätsbereich graphisch dargestellt, wobei auf der Abszisse jeweils der pH-Wert und auf der Ordinate die Enzymaktivität im entsprechenden pH-Bereich abgelesen werden kann.

1. α -D-Glucosidase

Die α -D-Glucosidase zeigt Aktivitätswerte, die in einem weiten pH-Bereich von 3,5 bis 8,0 liegen, wobei von pH 4,0 bis pH 7,5 eine kontinuierliche Aktivitätsminderung festzustellen ist (Abb.I).

Werte der Einzelmessungen der α -D-Glucosidase:

pH	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
Δ E/mgNS	114	117	105	99	72	81	72	69	39	66

Es stellten sich zwei pH-Optima dar, pH 4,0 und 7,0, die allerdings gegenüber den anderen pH-Werten nicht herausragten. Für unsere Messungen wurden die pH-Werte 4,0 und 7,0 verwendet.

2. β -D-Glucosidase

Die β -D-Glucosidase ist im pH-Bereich 3,5 bis 5,0 gering aktiv, die Werte liegen im Schnitt unter 20 Δ E/mg Nasensekret. Ein deutliches Aktivitätsmaximum ergibt sich bei pH 5,5 mit 261 Δ E/mg Nasensekret, während ab 6,0 bis 8,0 die Aktivitäten auf durchschnittlich 4 Δ E/mg Nasensekret abfallen. (Abb.II)

Werte der Einzelmessungen der β -D-Glucosidase:

pH	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
Δ E/mgNS	18	21	6	12	261	51	6	3	3	3

Ein deutliches pH-Optimum war bei 5,5 zu ersehen.

3. α -D-Galactosidase

Das Aktivitätsmuster der α -D-Galactosidase läßt unterschiedliche geringe Werte in dem pH-Bereich 5,0 bis 7,5 erkennen. Von pH 3,5 bis 4,5 steigt die Enzymaktivität an. Bei pH 4,5 und 8,0 konnte ein Maximum mit 84 Δ E/mg Nasensekret gemessen werden (Abb.III).

Werte der Einzelmessungen der α -D-Galactosidase:

pH	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
Δ E/mgNS	15	48	84	21	18	30	6	27	12	84

Bei der α -D-Galactosidase ergaben sich zwei pH-Optima: pH 4,5 und pH 8,0. Unsere Berechnungen erfolgten für dieses Enzym nur bei pH 4,5, da es sich bei den lysosomalen Enzymen um saure Hydrolasen handelt.

4. β -D-Galactosidase

Die Enzymaktivität der β -D-Galactosidase ist im pH-Bereich 3,5 bis 5,5 mit Werten bis 210 Δ E/mg Nasensekret relativ hoch; zwischen pH 6,0 und 8,0 kommt die β -D-Galactosidase mit unterschiedlichen jedoch meist geringen Aktivitätswerten vor (Abb.IV).

Werte der Einzelmessungen der β -D-Galactosidase:

pH	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
$\Delta E/mgNS$	210	189	75	168	117	27	27	117	57	30

Die Enzymaktivität der β -D-Galactosidase wurde bei einem pH-Optimum von 5,0 ermittelt.

5. α -L-Fucosidase

Die α -L-Fucosidase zeigt erhöhte Aktivitäten in dem pH-Bereich 5,0 bis 7,0, wobei bei pH 6,0 ein Aktivitätsmaximum mit 399 $\Delta E/mg$ Nasensekret gemessen wurde. (Abb.V)

Werte der Einzelmessungen der α -L-Fucosidase:

pH	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
$\Delta E/mgNS$	15	90	30	351	333	399	222	294	99	27

Ein deutliches pH-Optimum zeigte sich bei pH 6,0.

6. N-Acetyl-Glucosaminidase

Bei der Acetyl-Glucosaminidase wurden extrem hohe Aktivitätswerte gemessen, wobei bei pH 4,0 ein Aktivitätsmaximum mit 1146 $\Delta E/mg$ Nasensekret

liegt. Von pH 4,0 bis 8,0 nimmt die Enzymaktivität konstant ab. (Abb.VI)

Werte der Einzelmessungen der Acetyl-Glucosaminidase:

pH	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
$\Delta E/mgNS$	642	1146	924	663	666	423	249	201	90	66

Die N-Acetyl-Glucosaminidase ergab ein pH-Optimum von 4,0.

7. α -D-Mannosidase

Die Enzymaktivität der α -D-Mannosidase nimmt von pH 3,5 bis 4,5 zu, während von pH 5,0 bis 7,0 eine kontinuierliche Aktivitätsminderung festzustellen ist. Die maximale Enzymaktivität wurde bei pH 4,5 mit 576 $\Delta E/mg$ Nasensekret gemessen. (Abb.VII)

Werte der Einzelmessungen der α -D-Mannosidase:

pH	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
$\Delta E/mgNS$	243	408	576	294	147	66	18	15	48	45

Als pH-Optimum lag bei der α -Mannosidase ein eindeutiger Wert von 4,5 vor.

8. Arylsulfatase

Die Arylsulfatase zeigt unterschiedliche Aktivitäten in dem pH-Bereich 3,5 bis 8,0. Erhöhte Enzymaktivitäten ergaben sich bei pH 3,5, pH 4,5 und bei pH 7,5. Die Werte variieren stark in einem Bereich von 12 bis 246 Δ E/mg Nasensekret. (Abb.VIII)

Werte der Einzelmessungen der Arylsulfatase

pH	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
Δ E/mgNS	198	15	92	72	33	12	66	24	246	18

Es stellten sich mehrere pH-Optima dar, wobei für unsere Messungen ein pH-Optimum im sauren Bereich verwendet wurde, nämlich pH 4,5.

9. Phosphodiesterase

Die Enzymaktivität der Phosphodiesterase fällt von pH 3,5 bis 6,0 ab und nimmt von pH 6,0 bis 8,0 kontinuierlich zu. Es wurden Aktivitätswerte von 12 bis 537 Δ E/mg Nasensekret gemessen. (Abb.IX)

Werte der Einzelmessungen der Phosphodiesterase:

pH	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
$\Delta E/mgNS$	324	216	195	120	72	12	87	174	264	537

Bei der Phosphodiesterase ergaben sich mehrere pH-Optima. Da Hydrolasen überwiegend im sauren pH-Bereich reagieren, wurde für unsere Messungen ein pH-Wert von 4,5 verwendet.

10. β -D-Glucuronidase

Die β -D-Glucuronidase zeigt von pH 3,5 bis 6,0 zunehmende Aktivitätswerte, wobei bei pH 6,0 ein Aktivitätsmaximum mit 570 $\Delta E/mg$ Nasensekret ermittelt wurde. Ab pH 6,0 ist eine Abnahme der Enzymaktivität festzustellen. (Abb.X)

Werte der Einzelmessungen der β -D-Glucuronidase:

pH	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
$\Delta E/mgNS$	84	207	210	279	366	570	255	141	117	15

Als pH-Optimum stellte sich 6,0 dar.

Abb.II
 β -Glucosidase

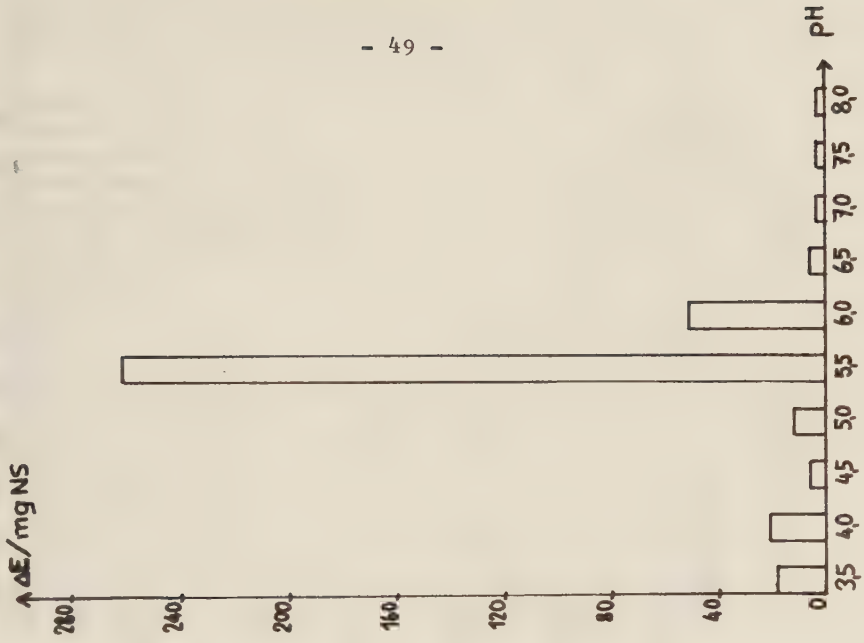
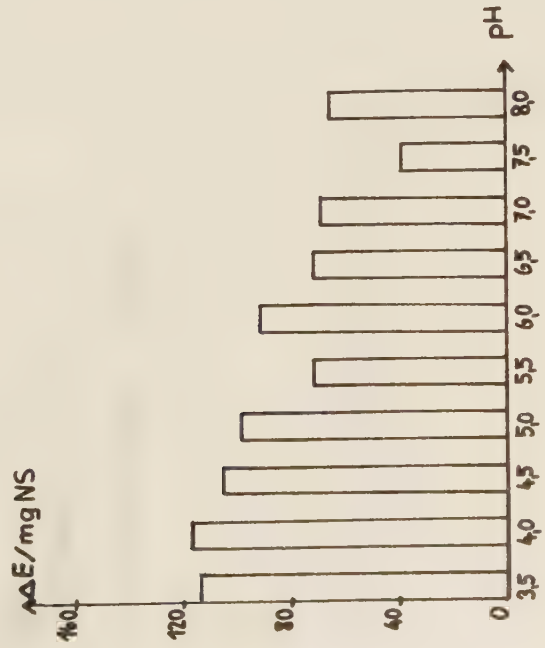
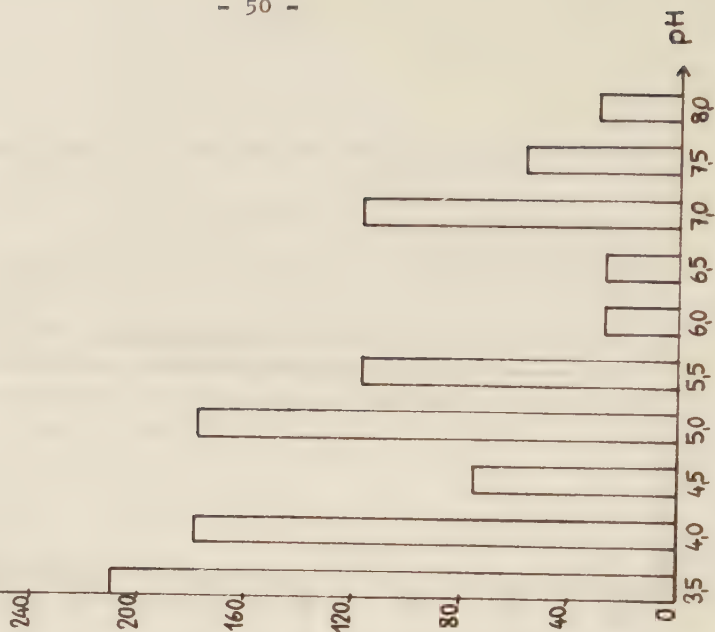


Abb.I
 α -Glucosidase



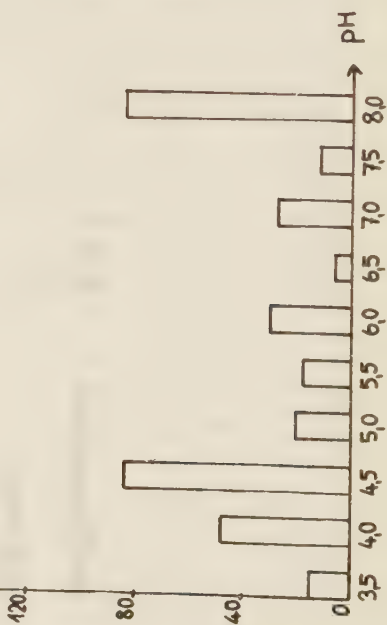
β -Galactosidase Abb. IV

$\Delta E / \text{mg NS}$

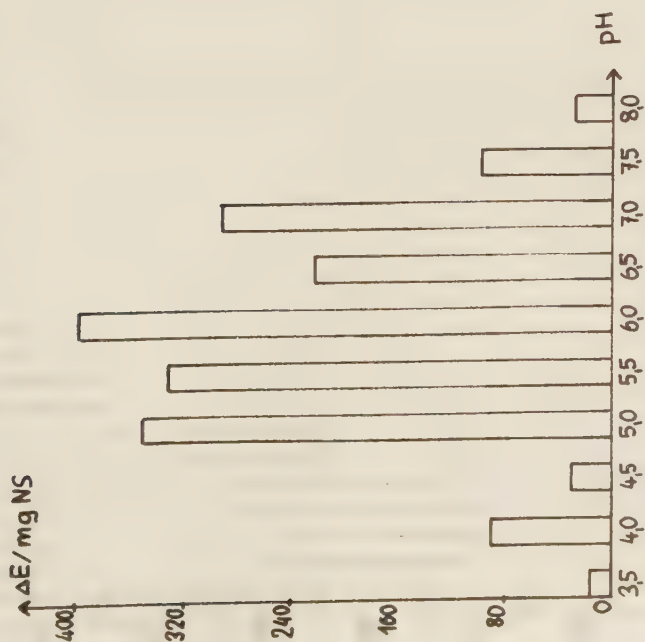


α -Galactosidase Abb. III

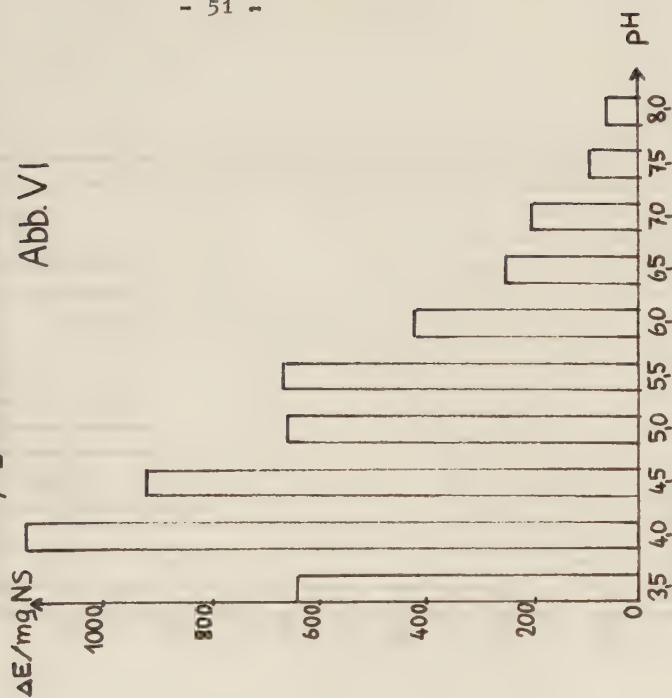
$\Delta E / \text{mg NS}$



α -Fucosidase Abb. V



N-Acetylglucosaminidase Abb. VI



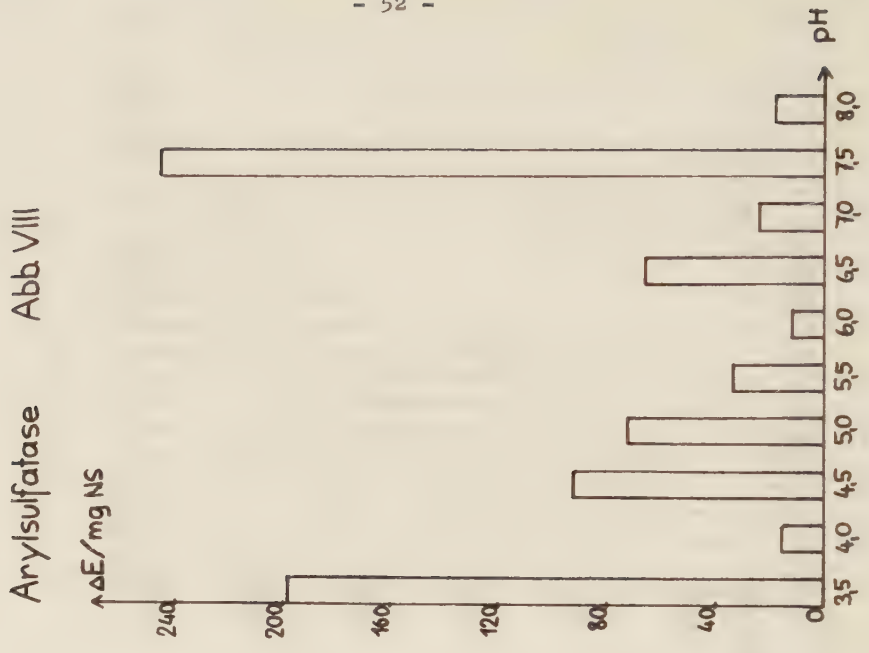
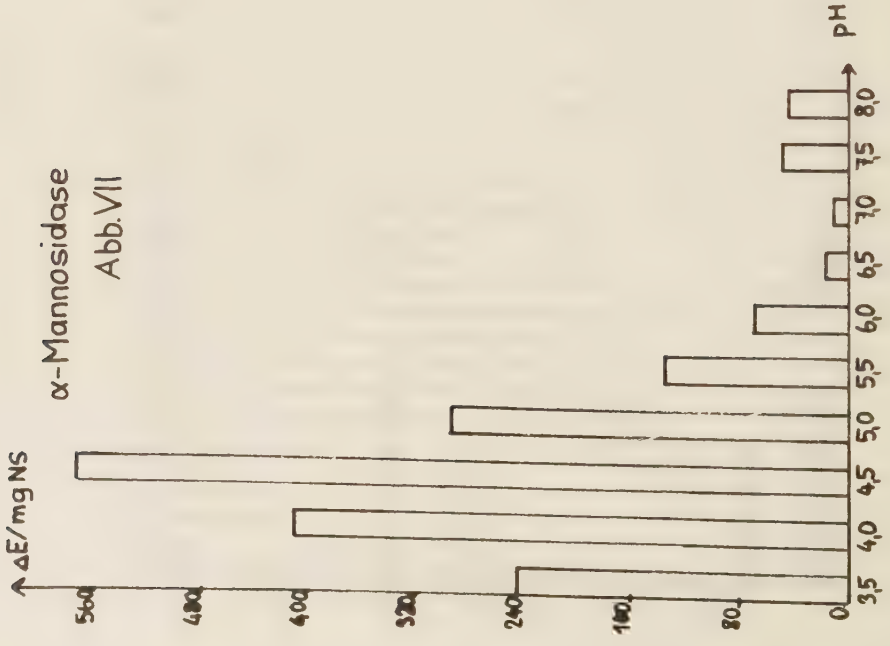


Abb. X
 β -Glucuronidase

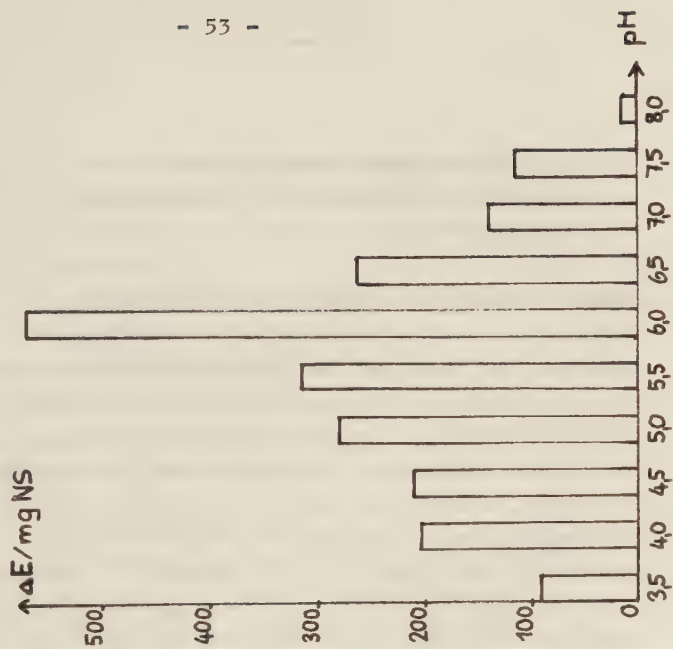
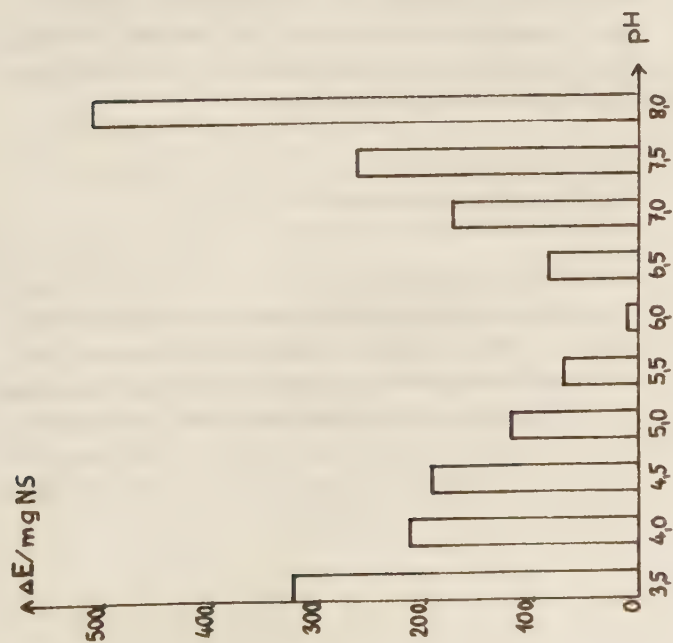


Abb. IX
Diesterase



II. Aufstellung der Normbereiche der
einzelnen Hydrolasen im Nasensekret.
(Abb.XI - XXI)

Anhand von Untersuchungen an einer Gruppe von Patienten ohne pathologische Veränderung im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen wurde das Vorkommen von sauren Hydrolasen im menschlichen Nasensekret nachgewiesen. Für die α -D-Glucosidase, β -D-Glucosidase, α -D-Galactosidase, β -D-Galactosidase, α -L-Fucosidase, N-Acetyl-Glucosaminidase, α -D-Mannosidase, Arylsulfatase, Phosphodiesterase und β -D-Glucuronidase konnten Normbereiche aufgestellt werden. Mittels Übersichtsabbildungen für jedes einzelne Enzym wurde dessen Häufigkeit in allen vorkommenden Konzentrationsbereichen graphisch dargestellt, wobei auf der Abszisse jeweils der Konzentrationsbereich und auf der Ordinate die Anzahl der in diesem Bereich vorkommenden Fälle abgelesen werden kann.

1. α -D-Glucosidase pH = 4,0

Die α -D-Glucosidase (pH = 4,0) an 8 Patienten untersucht, ergibt Aktivitätswerte im Nasensekret, die in einem Normbereich von 0 - 90 Δ E/mg Nasensekret liegen, ohne ein deutlich zu erkennendes Häufigkeitsmaximum. (Abb.XI)

Werte der Einzelmessungen der quantitativen Bestimmung der α -D-Glucosidase (pH = 4,0):
18; 24; 21; 90; 75; 60; 42; 75;
(Δ E/mg Nasensekret)

n = 8; Mittelwert $\bar{x}$ = 50,62;

Standartfehler - Mittelwert $\bar{y}$ = $\pm$ 9,31

2. α -D-Glucosidase, pH = 7,0

Die α -D-Glucosidase, pH = 7,0, zeigt in bezug auf das Vorkommen im Nasensekret eine relativ enge Verteilung. Bei den allerdings nur 4 untersuchten Fällen wurden Aktivitätswerte von 0 bis 60 Δ E/mg Nasensekret gemessen. (Abb.XII)

Werte der Einzelmessungen der quantitativen Bestimmung der α -D-Glucosidase (pH = 7,0):
51; 12; 33; 48; (Δ E/mg Nasensekret)

n = 4; Mittelwert $\bar{x}$ = 36;

Standartfehler - Mittelwert $\bar{y}$ = $\pm$ 7,72

3. β -D-Glucosidase

Die Enzymaktivitäten der β -D-Glucosidase (n = 17) liegen unter physiologischen Bedingungen in einem Bereich bis zu 40 Δ E/mg Nasensekret. Ein deutlich erkennbares Häufigkeitsmaximum konnte zwischen 20 und 30 Δ E/mg Nasensekret ermittelt werden. (Abb.XIII)

Werte der Einzelmessungen der quantitativen
Bestimmung der β -D-Glucosidase:

30; 39; 6; 15; 21; 15; 18; 15; 6; 9;
18; 27; 6; 27; 27; 21; 30; ($\Delta E/mg$
Nasensekret)

$n = 17$; Mittelwert $x = 19,41$;

Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 2,27$

4. α -D-Galactosidase

Als Normbereich der α -D-Galactosidase wurden
an 9 untersuchten Fällen Grenzwerte von 0 bis 80
 $\Delta E/mg$ Nasensekret gemessen, ohne ein deutlich
zu erkennendes Häufigkeitsmaximum. (Abb.XIV)

Werte der Einzelmessungen der quantitativen
Bestimmung der α -D-Galactosidase:

24; 75; 18; 24; 63; 66; 6; 39; 45;
($\Delta E/mg$ Nasensekret)

$n = 9$; Mittelwert $x = 40$;

Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 7,54$

5. β -D-Galactosidase

Die physiologischen Werte der β -D-Galactosidase
($n = 17$) liegen im Nasensekret zwischen Grenzwerten bei 0 und 100 $\Delta E/mg$ Nasensekret. Die stärkste Häufung der Meßergebnisse finden wir im Bereich 20 - 40 $\Delta E/mg$ Nasensekret. (Abb.XV)

Werte der Einzelmessungen der quantitativen
Bestimmung der β -D-Galactosidase:

51; 33; 51; 6; 72; 96; 18; 64; 30;
33; 33; 51; 12; 64; 75; 84; 21;
(ΔE /mg Nasensekret)

n = 17; Mittelwert $\bar{x}$ = 46,70;

Standartfehler - Mittelwert $\bar{y}$ = $\pm$ 6,19

6. α -L-Fucosidase

Als Normbereich der α -L-Fucosidase konnte bei
13 untersuchten Fällen ein Bereich mit Grenzwerten bis zu 90 ΔE /mg Nasensekret festgestellt werden. Die größte Häufung der Meßergebnisse zeigt der Bereich zwischen 0 und 30 ΔE /mg Nasensekret. (Abb.XVI)

Werte der Einzelmessungen der quantitativen Bestimmung der α -L-Fucosidase:

12; 27; 30; 18; 18; 21; 18; 9; 84; 63;
42; 54; 9; (ΔE /mg Nasensekret)

n = 13; Mittelwert $\bar{x}$ = 31,15;

Standartfehler - Mittelwert $\bar{y}$ = $\pm$ 7,43

7. N-Acetylglucosaminidase

Bei der N-Acetylglucosaminidase (n = 26) liegt das Aktivitätsmuster in einem sehr weiten Norm-

bereich bis zu 4000 $\Delta E/mg$ Nasensekret. Ein deutlich zu erkennendes Häufigkeitsmaximum konnte in dem Bereich von 500 bis 1000 $\Delta E/mg$ Nasensekret ermittelt werden. (Abb.XVII)

Werte der Einzelmessungen der N-Acetylglucosaminidase:

2125; 1989; 3757; 595; 2669; 476; 2040;
833; 748; 867; 510; 969; 1394; 799;
1292; 374; 510; 1020; 1190; 2193; 1275;
289; 1785; 2159; 867; 3825;

($\Delta E/mg$ Nasensekret)

n = 26; Mittelwert $\bar{x}$ = 1405,76;

Standartfehler - Mittelwert $\bar{y}$ = $\pm$ 184,98

8. α -D-Mannosidase

Die Enzymaktivitäten der α -D-Mannosidase (n = 24) liegen unter physiologischen Bedingungen in einem Bereich bis zu 350 $\Delta E/mg$ Nasensekret mit einem Häufigkeitsmaximum zwischen 50 und 100 $\Delta E/mg$ Nasensekret. (Abb.XVIII)

Werte der Einzelmessungen der α -D-Mannosidase:

84; 234; 186; 81; 78; 279; 192; 45;
138; 51; 30; 129; 90; 162; 96; 84;
201; 54; 147; 132; 126; 66; 105; 318;

($\Delta E/mg$ Nasensekret)

$n = 24$; Mittelwert $\bar{x} = 129,5$;

Standardfehler - Mittelwert $y = \pm 14,89$

9. Arylsulfatase

Die Arylsulfatase, an 8 Patienten getestet, ergibt Aktivitätswerte, die in einem Bereich von 0 bis 250 $\Delta E/mg$ Nasensekret liegen, wobei 5 der untersuchten Fälle zwischen 0 und 50 $\Delta E/mg$ Nasensekret liegen. (Abb.XIX)

Werte der Einzelmessungen der Arylsulfatase:

207; 51; 150; 51; 123; 99; 45; 48;
($\Delta E/mg$ Nasensekret)

$n = 8$; Mittelwert $\bar{x} = 96,75$;

Standardfehler - Mittelwert $y = \pm 19,73$

10. Diesterase

Als Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmung der Diesterase ($n = 11$) ließen sich Werte in einem Bereich bis zu 500 $\Delta E/mg$ Nasensekret ermitteln. Im Konzentrationsbereich zwischen 100 und 300 $\Delta E/mg$ Nasensekret liegt die größte Anzahl der Meßergebnisse. (Abb.XX)

Werte der Einzelmessungen der Diesterase:

189; 153; 207; 96; 378; 210; 435;
141; 378; 231; 99; ($\Delta E/mg$ Nasensekret)

$n = 11$; Mittelwert $\bar{x} = 228,81$;

Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 33,69$

11. β -D-Glucuronidase

Die β -D-Glucuronidase ($n = 11$) läßt in Bezug auf das Vorkommen im Nasensekret Meßergebnisse in einem Normbereich bis zu $150 \Delta E/mg$ Nasensekret erkennen. Die größte Häufung der Meßergebnisse wurden in einem Bereich zwischen 0 und $50 \Delta E/mg$ Nasensekret ermittelt. Mit einer Zunahme der Aktivität pro mg Nasensekret nimmt die Häufigkeit des Vorkommens konstant ab. (Abb.XXI)

Werte der Einzelmessungen der quantitativen Bestimmung der β -D-Glucuronidase:

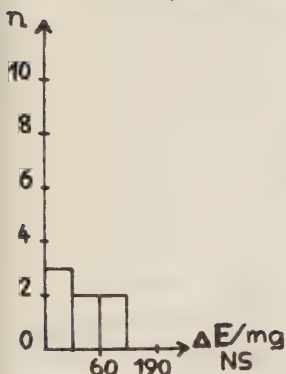
111; 42; 24; 60; 126; 39; 78; 27; 78;
60; 39; ($\Delta E/mg$ Nasensekret)

$n = 11$; Mittelwert $\bar{x} = 62,18$;

Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 9,59$

α -Glucosidase
pH 4,0

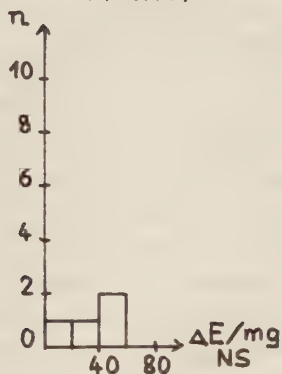
Abb. XI



n = Anzahl der Patienten.

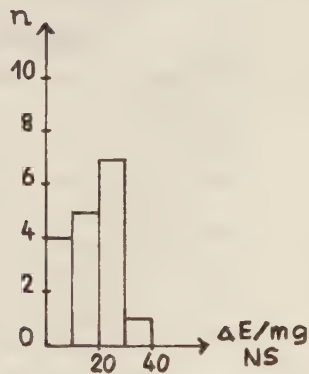
α -Glucosidase
pH 7,0

Abb. XII



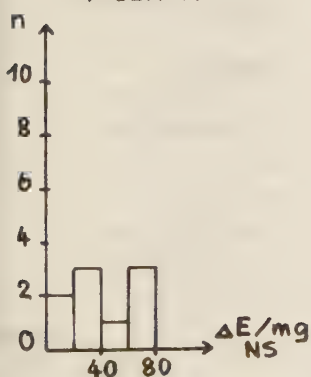
β -Glucosidase
pH 5,5

Abb. XIII



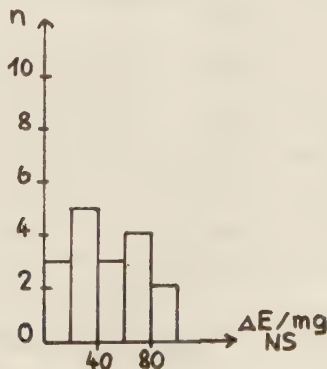
α -Galactosidase
pH 4,5

Abb. XIV



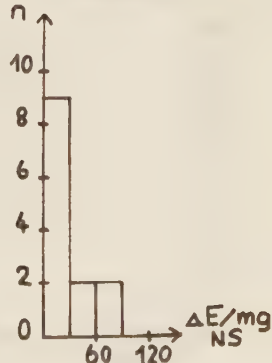
β -Galactosidase
pH 5,0

Abb. XV



α -Fucosidase
pH 6,0

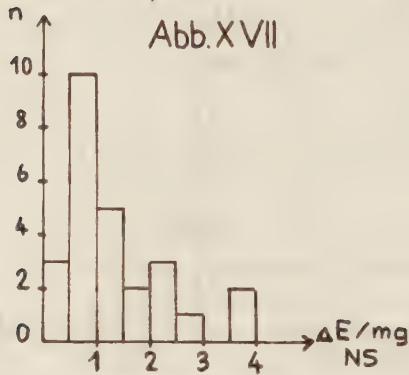
Abb. XVI



n = Anzahl der Patienten.

N-Acetyl-
glucosaminidase
pH 4,0

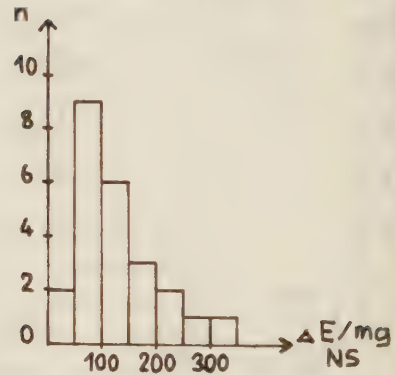
Abb. XVII



n = Anzahl der Patienten

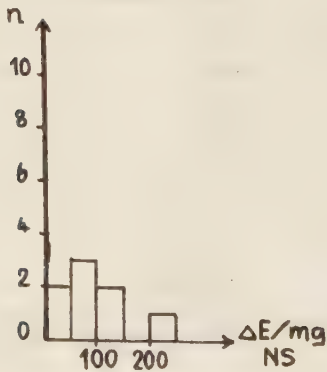
α-Mannosidase
pH 4,5

Abb. XVIII



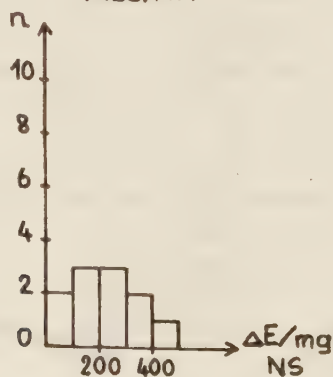
Arylsulfatase
pH 4,5

Abb. XIX



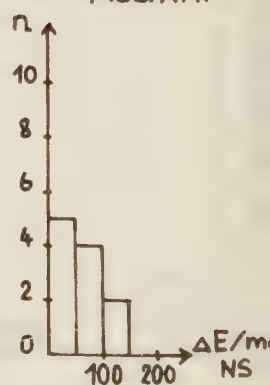
Diesterase
pH 4,5

Abb. XX



β-Glucuronidase
pH 6,0

Abb. XXI



n = Anzahl der Patienten

III. Bestimmung der einzelnen Hydrolasen im pathologischen Nasensekret.

(Abb.XXII - XXXII)

Die Ergebnisse der Häufigkeitsverteilung der nachgewiesenen Enzyme im physiologischen Nasensekret haben gezeigt, daß für die meisten Enzyme wie α -Glucosidase, β -Glucosidase, α -Galactosidase, β -Galactosidase, α -Fucosidase, β -Glucuronidase, Arylsulfatase, relativ begrenzte Normbereiche vorliegen. Dieser Befund führte uns zu der Überlegung, ob bei pathologischen Zuständen der Nasenschleimhaut und der Nasennebenhöhlen Einflüsse dieser Erkrankungen auf die Konzentration der Enzyme im Schleimhautsekret zu erkennen sind. Zur Prüfung dieser Frage wurden die Enzymaktivitäten der α -Glucosidase, β -Glucosidase, α -Galactosidase, β -Galactosidase, α -Fucosidase, N-Acetylglucosaminidase, α -Mannosidase, Arylsulfatase, Diesterase und β -Glucuronidase im Nasensekret bei Patienten mit folgenden Erkrankungen untersucht: Sinusitis, Virus-Rhinitis, Ozaena und behinderte Nasenatmung.

Der graphischen Darstellung der Resultate sind interessante Aspekte zu entnehmen. Aus den Abbildungen XXII - XXXII gehen, für jedes Enzym getrennt, die jeweiligen Ergebnisse bei den verschiedenen Krankheitsbildern (Atzsisse) hervor, wobei die entsprechende Enzymaktivität (Mittelwert) in $\Delta E/mg$ Nasensekret auf der Ordinate abgelesen werden kann.

1. α -D-Glucosidase pH 4,0

Abb.XXII zeigt, daß die Enzymaktivitäten der α -D-Glucosidase (pH 4,0) im Nasensekret bei der Sinusitis, Rhinitis und behinderten Nasenatmung im Normbereich liegen, während bei der Ozaena die Werte um das etwa 4-fache des ermittelten Normwertes anstiegen. (Abb.XXII)

Werte der Einzelmessungen der α -D-Glucosidase (pH = 4,0):

Sinusitis	(n = 4):	96; 63; 12; 18;
	Mittelwert x	= 47,25;
	Standartfehler - Mittelwert	y = $\pm$ 17,18
Rhinitis	(n = 3):	48; 33; 111;
	Mittelwert x	= 64;
	Standartfehler - Mittelwert	y = $\pm$ 19,51
Ozaena	(n = 10):	201; 150; 126; 282; 195;
		270; 192; 216; 93; 156;
	Mittelwert x	= 188,1;
	Standartfehler - Mittelwert	y = $\pm$ 17,86
beh.NA	(n = 3):	57; 54; 84;
	Mittelwert x	= 65;
	Standartfehler - Mittelwert	y = $\pm$ 7,78

2. α -D-Glucosidase pH 7,0

Aus Abb.XXIII geht hervor, daß die Ergebnisse der α -D-Glucosidase (pH 7,0) bei der Sinusitis und behinderten Nasenatmung im Normbereich liegen. 2 von 3 untersuchten Fällen mit Rhinitis zeigten gegenüber einem Normwert von 36 Δ E/mg Nasensekret erhöhte Werte mit 144 und 180 Δ E/mg Nasensekret. Ebenso wurden bei der Ozaena stark erhöhte Aktivitäten gemessen. (Abb.XXIII)

Werte der Einzelmessungen der α -D-Glucosidase (pH = 7,0):

Sinusitis (n = 2): 36; 12;
Mittelwert $\bar{x}$ = 24;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 8,48$

Rhinitis (n = 3): 24; 180; 144;
Mittelwert $\bar{x}$ = 116;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 38,5$

Ozaena (n = 8): 393; 66; 150; 210; 246;
330; 96; 135;
Mittelwert $\bar{x}$ = 203,25;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 37,86$

beh.NA (n = 3): 48; 45; 24;
Mittelwert $\bar{x} = 39$
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 6,16$

3. β -D-Glucosidase

Abb.XXIV weist nur bei der Sinusitis leicht erhöhte Aktivitäten der β -D-Glucosidase nach, während bei der Rhinitis, Ozaena und behinderten Nasenatmung die Werte im Normbereich liegen.
(Abb.XXIV)

Werte der Einzelmessungen der β -D-Glucosidase:

Sinusitis (n = 6) 54; 15; 18; 33; 15; 63;
Mittelwert $\bar{x} = 33$;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 7,84$

Rhinitis (n = 5) 27; 9; 18; 12; 30;
Mittelwert $\bar{x} = 19,2$;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 3,65$

Ozaena (n = 6) 39; 15; 9; 15; 21; 30;
Mittelwert $\bar{x} = 21,5$;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 4,14$

beh.NA (n = 4): 12; 21; 51; 9;
Mittelwert $\bar{x} = 23,25$;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 8,30$

4. α -D-Galactosidase

Aus Abb.XXV läßt sich entnehmen, daß bei 7 Fällen mit Sinusitis die Enzymaktivität der α -D-Galactosidase etwa um die Hälfte des ermittelten Normwertes geringer ist, während bei der Rhinitis und Sinusitis die Werte noch durchaus im Normbereich liegen. (Abb.XXV)

Werte der Einzelmessungen der α -D-Galactosidase:

Sinusitis (n = 7): 33; 15; 45; 9; 9; 48; 9;
Mittelwert $\bar{x} = 24$;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 6,15$

Rhinitis (n = 10): 45; 54; 27; 39; 69; 54;
48; 36; 42; 30;
Mittelwert $\bar{x} = 44,4$;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 3,76$

Ozaena (n = 3): 72; 45; 9;
Mittelwert $\bar{x} = 42$;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 14,89$

5. β -D-Galactosidase

Abb.XXVI zeigt im Vergleich zum physiologischen Nasensekret, daß die Enzymaktivität der

β -D-Galactosidase sowohl bei Sinusitis als auch bei Rhinitis, Ozaena und behinderter Nasenatmung erniedrigt ist. Extrem niedrige Werte waren bei der Sinusitis festzustellen (16 Δ E/mgNS). (Abb.XXVI)

Werte der Einzelmessungen der β -D-Galactosidase:

Sinusitis (n = 9): 36; 15; 15; 24; 9; 15;
9; 12; 15;

Mittelwert $\bar{x}$ = 16,66;

Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 2,67$

Rhinitis (n = 8): 51; 48; 24; 21; 36; 6;
69; 27;

Mittelwert $\bar{x}$ = 35,25;

Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 6,61$

Ozaena (n = 6): 69; 21; 63; 24; 81; 9;
Mittelwert $\bar{x}$ = 44,5;

Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 11,18$

beh.NA (n = 3): 15; 36; 12;

Mittelwert $\bar{x}$ = 21;

Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 6,16$

6. α -L-Fucosidase

Abb.XXVII stellt bei der Ozaena erhöhte Enzymaktivitäten der α -L-Fucosidase dar, während bei der Rhinitis gegenüber dem Normwert niedrigere Werte gemessen wurden. Bei der Sinusitis und behinderten Nasenatmung liegen die Aktivitäten im Normbereich. (Abb.XXVII)

Werte der Einzelmessungen der α -L-Fucosidase:

Sinusitis	(n = 4):	30; 21; 15; 60;
		Mittelwert $\bar{x}$ = 31,5;
		Standartfehler - Mittelwert
		$y = \pm 7,13$
Rhinitis	(n = 2):	6; 12;
		Mittelwert $\bar{x}$ = 9;
		Standartfehler - Mittelwert
		$y = \pm 3,0$
Ozaena	(n = 5):	30; 33; 33; 6; 21;
		Mittelwert $\bar{x}$ = 24,6;
		Standartfehler - Mittelwert
		$y = \pm 4,6$
beh.NA	(n = 3):	33; 69; 3;
		Mittelwert $\bar{x}$ = 35;
		Standartfehler - Mittelwert
		$y = \pm 6,23$

7. N-Acetylglucosaminidase

Aus Abb.XXVIII gehen bei 12 Fällen mit Ozaena um das 2-fache - gegenüber dem Normwert - erhöhte Aktivitäten der N-Acetylglucosaminidase im Nasensekret hervor; bei der behinderten Nasenatmung war die Aktivität erniedrigt. (Abb.XXVIII)

Werte der Einzelmessungen der N-Acetylglucosaminidase:

Sinusitis (n = 13):	3230; 3944; 1751; 544; 2244; 2363; 1904; 663; 527; 663; 425; 2057; 1496; Mittelwert $\bar{x}$ = 1677,76; Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 296$
Rhinitis (n = 11):	2448; 2278; 1904; 2074; 1700; 204; 3162; 1972; 1224; 1088; 1666; Mittelwert $\bar{x}$ = 1792,72; Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 223,27$
Ozaena (n = 12):	5117; 2839; 2091; 2499; 1105; 765; 4777; 4165; 4250; 3417; 3043; 3298; Mittelwert $\bar{x}$ = 3113,83; Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 375,99$

beh.NA (n = 6): 1751; 2210; 595; 1292;
1105; 799;
Mittelwert $\bar{x}$ = 1292;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 224,67$

8. α -D-Mannosidase

Aus Abb.XXIX sind die Ergebnisse von 7 Fällen mit Sinusitis, 6 Fällen mit Rhinitis, 11 Fällen mit Ozaena und 7 Fällen mit behinderter Nasenatmung zu entnehmen. Während bei der Sinusitis eine Erniedrigung der Enzymaktivität der α -D-Mannosidase um die Hälfte nachweisbar war, konnten bei der behinderten Nasenatmung um das 2-fache erhöhte Werte festgestellt werden. Bei der Rhinitis und Ozaena liegen die Aktivitäten im Normbereich. (Abb.XXIX)

Werte der Einzelmessungen der α -D-Mannosidase:

Sinusitis (n = 7): 69; 21; 108; 51; 72;
27; 108;
Mittelwert $\bar{x}$ = 65,14;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 12,23$

Rhinitis	(n = 6):	171; 213; 150; 114; 119; 255; Mittelwert $\bar{x}$ = 170,33; Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 11,75$
Ozaena	(n = 11):	255; 120; 90; 96; 87; 123; 114; 228; 96; 246; 240; Mittelwert $\bar{x}$ = 154,09 Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 18,46$
beh.NA	(n = 7):	123; 288; 534; 81; 81; 108; 588; Mittelwert $\bar{x}$ = 257,57; Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 57,61$

9. Arylsulfatase

Abb.XXX ergibt, daß die Arylsulfatase bei der behinderten Nasenatmung um das 3-fache erhöhte Enzymaktivitäten aufweist, während bei der Ozaena die Aktivität um die Hälfte gegenüber dem Normwert erniedrigt war. Bei der Sinusitis waren leicht erniedrigte Werte nachweisbar. (Abb.XXX)

Werte der Einzelmessungen der Arylsulfatase:

Sinusitis (n = 6):	123; 135; 33; 15; 111; 21; Mittelwert $\bar{x}$ = 73 Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 20,72$
Ozaena (n = 3):	45; 15; 78; Mittelwert $\bar{x}$ = 46; Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 14,85$
beh.NA (n = 2):	234; 324; Mittelwert $\bar{x}$ = 279; Standartfehler - Mittelwert $y = \pm 31,81$

10. Diesterase

Abb.XXXI zeigt unterschiedliche Enzymaktivitäten der Diesterase bei den verschiedenen Erkrankungen. Außer bei der Ozaena mit $104 \Delta E/mg$ Nasensekret gegenüber einem Normwert von $228 \Delta E/mg$ Nasensekret liegen die Werte bei der Sinusitis, Rhinitis und behinderten Nasenatmung höher als der Normwert. (Abb.XXXI)

Werte der Einzelmessungen der Diesterase:

Sinusitis (n = 6): 81; 60; 480; 300; 519;
18;
Mittelwert $\bar{x}$ = 243;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 82,65$

Rhinitis (n = 2): 345; 426;
Mittelwert $\bar{x}$ = 385;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 28,63$

Ozaena (n = 6): 36; 15; 63; 33; 75; 30;
Mittelwert $\bar{x}$ = 42;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 8,36$

beh.NA (n = 4): 300; 390; 339; 411;
Mittelwert $\bar{x}$ = 360;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 21,71$

11. Glucuronidase

Aus Abb.XXXII gehen bei der Sinusitis um 2/3 niedrigere Werte hervor gegenüber dem Normwert der Glucuronidase. Auch bei der behinderten Nasenatmung konnten erniedrigte Aktivitäten festgestellt werden. Bei der Ozaena lagen die Enzymaktivitäten im Normbereich. (Abb.XXXII)

Werte der Einzelmessungen der Glucuronidase:

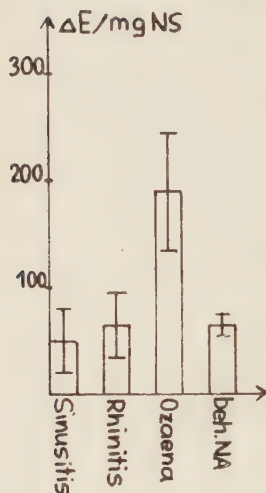
Sinusitis (n = 2): 36; 6;
Mittelwert $\bar{x} = 21$;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 10,6$

Ozaena (n = 2): 63; 66;
Mittelwert $\bar{x} = 64,5$;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 1,06$

beh.NA (n = 2): 27; 27;
Mittelwert $\bar{x} = 27$;
Standartfehler - Mittelwert
 $y = \pm 0$

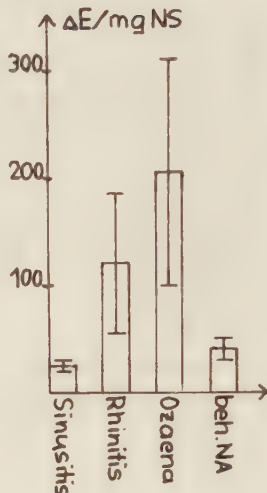
α -D-Glucosidase (pH 4,0)

Abb. XXII



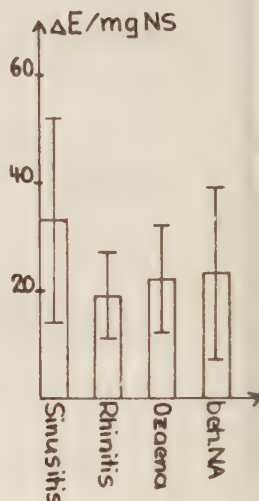
α -D-Glucosidase (pH 7,0)

Abb. XXIII



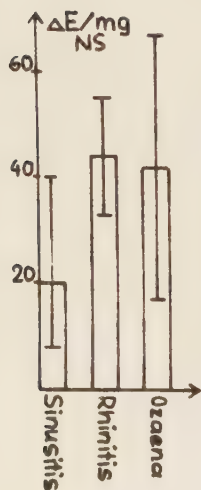
β -D-Glucosidase

Abb. XXIV



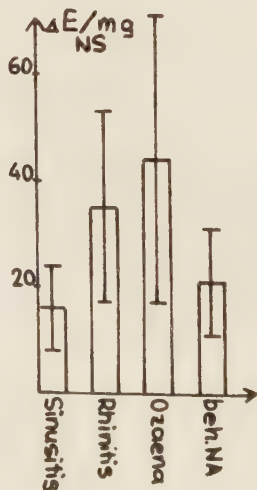
α -D-Galactosidase

Abb. XXV



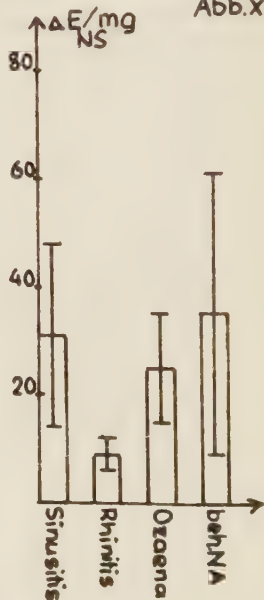
β -D-Galactosidase

Abb. XXVI



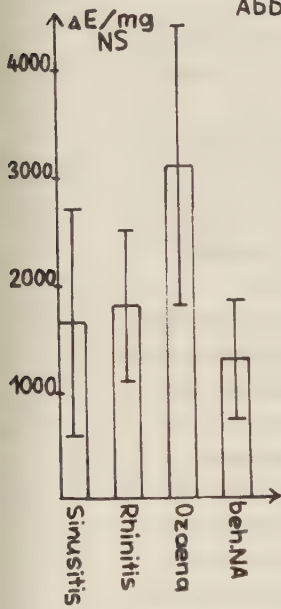
α -L-Fucosidase

Abb. XXVII



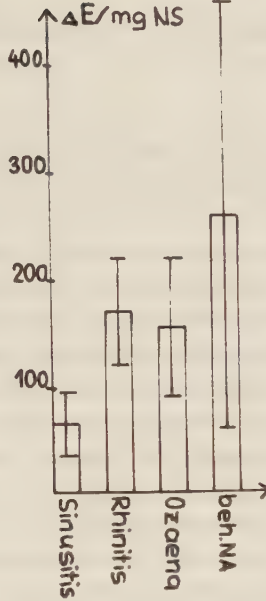
N-Acetyl-glucosaminidase

Abb. XXVIII



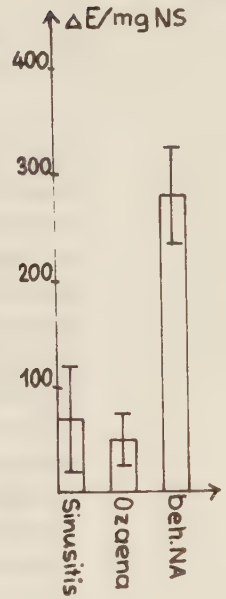
α-D-Mannosidase

Abb. XXIX



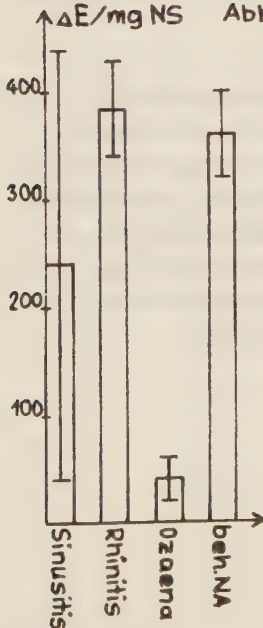
Arylsulfatase

Abb. XXX



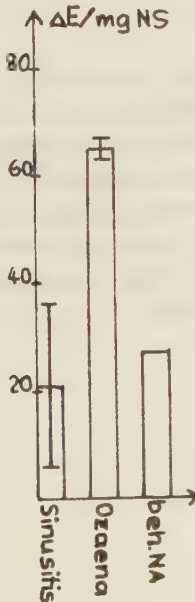
Diesterase

Abb. XXXI



Glucuronidase

Abb. XXXII



E. DISKUSSION

Seit Wroblewski die Messung von Enzymaktivitäten auch in Punktionsflüssigkeiten versuchte, trat die Frage auf, ob nicht auch Enzyme des Intermediärstoffwechsels im menschlichen Nasensekret nachweisbar wären. Wir beschränkten uns im wesentlichen auf die Suche nach sauren Hydrolasen. Trotz aller gebotener Zurückhaltung hinsichtlich der statistischen Sicherung der Aussagen und der diagnostischen Zuordnung und Relevanz konnten meßbare Aktivitäten der sauren Hydrolasen im Nasensekret aufgefunden und grob orientierte Normbereiche erstellt werden. Es wurden die Enzymaktivitäten der α -Glucosidase, β -Glucosidase, α -Galactosidase, β -Galactosidase, α -Fucosidase, N-Acetylglucosaminidase, α -Mannosidase, Arylsulfatase, Diesterase und der Glucuronidase gemessen.

Da die meisten Enzyme ihre spezifische katalytische Wirkung nur in einem bestimmten pH-Bereich entfalten, wurden die jeweiligen pH-Optima der einzelnen Enzyme im Nasensekret ermittelt. Für die Bestimmung der pH-Optima wurden Mischsekrete eines größeren Probandenkollektivs ohne pathologische Veränderungen im Bereich des oberen Respirationstraktes verwendet.

Aufgrund unserer Meßergebnisse können wir folgende Aussage machen:

Alle untersuchten Enzyme sind im menschlichen Nasensekret in bestimmten Mengen nachweisbar. Für die einzelnen Enzyme wurden folgende pH-Optima ermittelt:

1. α -Glucosidase	pH-Optimum: 4,0; 7,0
2. β -Glucosidase	pH-Optimum: 5,5
3. α -Galactosidase	pH-Optimum: 4,5; 8,0
4. β -Galactosidase	pH-Optimum: 5,0
5. α -Fucosidase	pH-Optimum: 6,0
6. N-Acetylglucos- aminidase	pH-Optimum: 4,0
7. α -Mannosidase	pH-Optimum: 4,5
8. Arylsulfatase	pH-Optimum: 4,5; 7,5
9. Diesterase	pH-Optimum: 4,5; 7,5
10. Glucuronidase	pH-Optimum: 6,0

Für die einzelnen Enzyme, bezogen auf 1 mg Nasensekret, ließen sich nun folgende Normbereiche aufstellen:

	pH:	Normbereich:	
α -Glucosidase	4,0	0 -	90 Δ E/mgNS
α -Glucosidase	7,0	0 -	60 Δ E/mgNS
β -Glucosidase	5,5	0 -	40 Δ E/mgNS
α -Galactosidase	4,5	0 -	80 Δ E/mgNS
β -Galactosidase	5,0	0 -	100 Δ E/mgNS
α -Fucosidase	6,0	0 -	90 Δ E/mgNS
N-Acetylglucosaminidase	4,0	0 -	4000 Δ E/mgNS
α -Mannosidase	4,5	0 -	350 Δ E/mgNS
Arylsulfatase	4,5	0 -	250 Δ E/mgNS
Diesterase	4,5	0 -	500 Δ E/mgNS
Glucuronidase	6,0	0 -	150 Δ E/mgNS

Zusätzlich wurden die Enzymaktivitäten bei bestimmten Erkrankungen des oberen Respirationstraktes wie Sinusitis, Rhinitis, Ozaena und behinderter Nasenatmung untersucht. Aufgrund der geringen Fallzahlen ergibt sich hier eine eindeutige labordiagnostische Abgrenzung der

untersuchten Erkrankungen noch nicht. Es konnten zwar in einigen Fällen mehr oder weniger starke Aktivitätsänderungen festgestellt werden, jedoch ist eine Differenzierung hinsichtlich ihrer diagnostischen Brauchbarkeit bei verschiedenen Krankheitstypen des oberen Respirationstraktes noch nicht möglich. Wahrscheinlich wird die statistische Signifikanz verbessert, wenn eine größere Fallzahl angewendet und die Enzymaktivitäten nicht auf mg Trockensubstanz bezogen werden, sondern auf eine Substanz, die im Nasensekret konstant vorkommt.

So zeigte die Sinusitis erhöhte Aktivitäten nur bei der β -Glucosidase mit einem Mittelwert von 33 $\Delta E/mgNS$ gegenüber einem Normwert von 19 $\Delta E/mgNS$. Die anderen Enzyme lagen entweder im Normbereich oder niedriger, wie die β -Galactosidase mit 16 $\Delta E/mgNS$ (Normwert 46 $\Delta E/mgNS$) oder die Glucuronidase mit 21 $\Delta E/mgNS$ (Normwert 62 $\Delta E/mgNS$).

Bei der Rhinitis war die Enzymaktivität der α -Glucosidase pH 7,0 um das 3-fache gegenüber dem Normwert erhöht (Aktivitätsmittelwert 116 $\Delta E/mgNS$; Normwert 36 $\Delta E/mgNS$).

Ebenfalls erhöhte Werte wurden bei der Acetylglucosaminidase, α -Mannosidase und der Diesterase gefunden. Bei der α -Fucosidase war die Enzymaktivität mit 9 Δ E/mgNS gegenüber einem Normwert von 31 Δ E/mgNS deutlich erniedrigt.

Bei der Ozaena ließen sich signifikantere Aktivitätsänderungen feststellen. So war die α -Glucosidase pH 4,0 um das fast 4-fache erhöht mit einem Aktivitätsmittelwert von 188 Δ E/mgNS gegenüber einem Normwert von 50 Δ E/mgNS. Die α -Glucosidase pH 7,0 zeigte 5-fach erhöhte Werte mit einem Mittelwert von 203 Δ E/mgNS gegenüber einem Normwert von 36 Δ E/mgNS; die Acetylglucosaminidase war um das Doppelte erhöht (Aktivitätswert 3113 Δ E/mgNS; Normwert 1405 Δ E/mgNS). Bei der β -Glucosidase, α -Galactosidase, β -Galactosidase, α -Fucosidase, α -Mannosidase und Glucuronidase lagen die Enzymaktivitäten im Normbereich. Bei der Arylsulfatase (Aktivitätswert 46 Δ E/mgNS; Normwert 96 Δ E/mgNS) konnte eine Erniedrigung der Aktivität um die Hälfte festgestellt werden. Die Diesterase zeigte bei der Ozaena mit einem Mittelwert von 42 Δ E/mgNS wesentlich niedrigere Enzymaktivitäten als im physiologischen Nasensekret (Normwert 228 Δ E/mgNS).

Bei der behinderten Nasenatmung lagen die Aktivitäten der α -Glucosidase (pH 4,0 und pH 7,0), β -Glucosidase und α -Fucosidase im Normbereich. Erhöhte Enzymaktivitäten wurden bei der α -Mannosidase (Aktivitätswert 257 Δ E/mgNS; Normwert 129 Δ E/mgNS), Arylsulfatase (Aktivitätswert 279 Δ E/mgNS; Normwert 96 Δ E/mgNS) und bei der Diesterase (Aktivitätswert 360 Δ E/mgNS; Normwert 228 Δ E/mgNS) gefunden. Erniedrigte Aktivitäten zeigten die β -Galactosidase (Aktivitätswert 21 Δ E/mgNS; Normwert 46 Δ E/mgNS), Acetylglucosaminidase (Aktivitätswert 1292 Δ E/mgNS; Normwert 1405 Δ E/mgNS) und Glucuronidase (Aktivitätswert 27 Δ E/mgNS; Normwert 62 Δ E/mgNS). Einen gewissen Überblick soll Schema 1 ermitteln:

Schema 1

Aktivitätserhöhung und -erniedrigung der Hydrolasen bei verschiedenen Erkrankungen der Nase und Nasennebenhöhlen.

	Sinusitis	Rhinitis	Ozaena	beh.NA
α -Gluc.(pH 4,0)			+++	
α -Gluc.(pH 7,0)		+++	+++	
β -Gluc.	+			
α -Gal.				
β -Gal.	--			-
α -Fuc.		---		
Ac.glucosam.		+	++	-
α -Mann.		+		+
Arylsulf.			--	++
Diest.		+	---	+
Glucuron.	--			--

α -Gluc.(pH 4,0)	= α -Glucosidase (pH 4,0)
α -Gluc.(pH 7,0)	= α -Glucosidase (pH 7,0)
β -Gluc.	= β -Glucosidase
α -Gal.	= α -Galactosidase
β -Gal.	= β -Galactosidase
α -Fuc.	= α -Fucosidase
Ac.glucosam.	= β -D-Acetylglucosaminidase
α -Mann.	= α -Mannosidase
Arylsulf.	= Arylsulfatase
Diest.	= Phospho-Diesterase
Glucuron.	= β -Glucuronidase
+	= Aktivitätserhöhung
-	= Aktivitätserniedrigung

Aus den Ergebnissen ist eindeutig zu ersehen, daß eine charakteristische Aktivitätsänderung spezieller Enzyme bei bestimmten Erkrankungen des oberen Respirationstraktes im Nasensekret nachweisbar ist. Von den untersuchten Enzymen zeigten vor allem die Acetylglucosaminidase, α -Mannosidase, Arylsulfatase und Diesterase interessante Aspekte hinsichtlich ihrer Aktivität bei Sinusitis, Rhinitis, Ozaena und behinderter Nasenatmung. Eine klinische Anwendbarkeit der erhobenen Befunde läßt sich bereits jetzt absehen. Durch weitere Untersuchungen speziell dieser Enzyme und unter der Berücksichtigung, daß die Enzymaktivitäten auf eine konstant im Nasensekret vorkommende Substanz bezogen werden, dürfte eine enzymchemische Diagnostik der Schleimhautfunktion und des Schleimhautzustandes möglich sein.

F. ZUSAMMENFASSUNG

1. Um Aktivitäten von Hydrolasen im Nasensekret überhaupt nachweisen und um diese als lysosomale Enzyme einstufen zu können, mußten zunächst die pH-Optima der einzelnen Enzyme im Nasensekret ermittelt werden. Für die pH-Optimum-Bestimmung wurden Mischsekrete von Patienten ohne pathologische Veränderungen im Bereich der Nase, der Nasennebenhöhlen und der oberen Luftwege verwendet.
2. Der Nachweis vom Vorhandensein saurer Hydrolasen im Nasensekret konnte erbracht werden. Es handelte sich um die Enzyme α -Glucosidase, β -Glucosidase, α -Galactosidase, β -Galactosidase, α -Fucosidase, N-Acetylglucosaminidase, α -Mannosidase, Arylsulfatase, Diesterase und Glucuronidase.
3. Nach dem Nachweis vom Vorhandensein der sauren Hydrolasen im menschlichen Nasensekret erfolgte eine Aufstellung ihrer Normbereiche.
4. Anschließend wurde das Nasensekret von Patienten mit definierten Erkrankungen untersucht. Es handelte sich bei diesen Patienten um Fälle von Sinusitis, Rhinitis, Ozaena und behinderter Nasenatmung.

Im Vergleich zu den Normwerten konnten bei den untersuchten pathologischen Nasensekreten mehr oder weniger starke Aktivitätsänderungen festgestellt werden. Vor allem bei der Ozaena zeigten sich größere Enzymaktivitätsabweichungen vom Normbereich (4 - 5 fach). Von den nachgewiesenen lysosomalen Enzymen im Nasensekret zeigten vor allem die Acetylglucosaminidase, α -Mannosidase, Arylsulfatase und Diesterase differenziertere Aktivitäten.

Demnach dürften bei Anwendung einer größeren Fallzahl und unter der Berücksichtigung, daß die Enzymaktivitäten nicht auf mg Trockensubstanz bezogen werden, sondern auf eine konstant im Nasensekret vorkommende Substanz, auch die Nasenschleimhauterkrankungen durch enzymchemische Untersuchungen differentialdiagnostisch zu unterscheiden sein.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Appel, W., Hermann, H., Huth, E.: Carboxypeptidasen im Serum bei entzündlichen Erkrankungen. Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7.Jg. (1969) 576 - 580
2. Appel, W.: Die klinische Enzympathologie der Lysosomen. Med. Welt 23 (1972) 574 - 579
3. Barret, A.J.: Properties of Lysosomal Enzymes. Lysosomes a Laboratory Handbook. North-Holland, Amsterdam (1972) 46
4. Berthet, I., de Duve, C.: The Existence of a Mitochondria-Linked, Enzymically Inactive Form of Acid Phosphatase in Rat-Liver Tissue. Biochem. J. 50 (1951) 174
5. Breuninger, H.: Der Einfluß der Löslichkeitsart von Arzneistoffen auf die Resorption durch die menschliche Nasenschleimhaut. Arch. Klin. exp. Ohr.-Nas.- u.Kehlk.-Heilk. 172 (1958) 277 - 280

6. Breuninger, H., Feine, U.: Über die Diffusion von Stoffen verschiedener Größe und Löslichkeit im Nasenschleim. Arch. klin. exp. Ohr.- Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 187 (1966) 662
7. Breuninger, H., Feine, U.: Über die Aufnahme markierter Glucose von Schleimhäuten in Nase, Mund und Mittelohr. Arch. klin. exp. Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 191 (1968) 662
8. Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. Walter de Gruyter, Berlin, 4.Aufl. 213 (1974)
9. Conchie, J., J. Findlay, G. A. Levvy: Alpha-Mannosidase in Mammalian Tissues. Biochem. J. 65 (1957) 18
10. Conchie, J., J. Findlay, G. A. Levvy: Mammalian Glycosidases. Biochem. J. 71 (1959) 328
11. Davies, P., A. C. Ellison: The Secretion of Lysosomal Enzymes. Lysosomes in Biology and Pathology. North-Holland, p. Co. Amsterdam, Vol. 5 (1976) 61

12. Dean, R. T.: Multiple Formes of Lysosomal Enzymes. In: Lysosomes in Biology and Pathology. North-Holland, p. Co. Amsterdam, Vol. 4 (1975) 349
13. Dingle, J. T.: The Extracellular Secretion of Lysosomal Enzymes. Lysosomes in Biology and Pathology. North-Holland, p. Co. Amsterdam, Vol. 2 (1969) 421
14. Fishmann, W. H., F. Lerner: A Method for Estimating Serum Acid Phosphatase of Prostatic Origin. J. Biol. Chem. 200 (1953) 89
15. Haschen, R. I.: Enzymdiagnostik, Fischer Verlag Stuttgart, 1970
16. Hillman, G.: Methoden der enzymatischen Analyse. Hrsg.: H. U. Bergmeyer, Weinheim/Bergstr., Verlag Chemie, Bd. I (1970) 889
17. Hochstrasser, K., Haddad, S.: Die Enzymausstattung der Lysosomen aus der Glandula submandibularis des Menschen und der Ratte. Arch. klin. exp. Ohr.- Nas.- u. Kehl.- Heilk. 203 (1972) 41 - 47

18. Ingelstedt, S., Ivstam, B.: The Source of Nasal Secretion in the Normal Condition. Acta Otolaryng. (Stockh.) 37 (1949) 446
19. Ingelstedt, S., Ivstam, B.: The Source of Nasal Secretion in Infectious, Allergic and Experimental Conditions. Acta Otolaryng. (Stockh.) 30 (1949) 451
20. Lojda, Z., Gossrau, R., Schiebler, T. H.: Enzymhistochemische Methoden. Springer-Verlag, 1976
21. Messerklinger, W.: Woher stammt die Befechtung der Schleimhautoberfläche der oberen Luftwege? Z. Laryng. Rhinol. 29 (1950) 247
22. Messerklinger, W.: Über die funktionellen Vorgänge bei der Sekretion der oberen Luftwege und ihre akuten Störungen. Z. Laryng. Rhinol. 30 (1951) 247
23. Messerklinger, W.: Zur normalen und pathologischen Physiologie des Epithels des Respirationstraktes. Mschr. Ohrenheilk. 89 (1955) 18

24. Messerklinger, W.: Recherches expérimental sur la physiologie de la muqueuse des voies respiratoires. Bronches 7 (1957) 24
25. Messerklinger, W.: Die Schleimhaut der oberen Luftwege im Blickfeld neuerer Forschung. Arch. Ohr.-, Nas.- u.Kehlk.-Heilk. 173 (1958) 1
26. Münzel, M., Naumann, W.H.: Some New Aspects of the Resorption Ability of the Nasal Mucosa. Int. Rhinol. 9 (1971) 111
27. Münzel, M.: Tierexperimentelle autoradiographische Untersuchungen zur Resorption von Aminosäuren in die Nasenschleimhaut. Arch. klin. exp. Ohr.-Nas.- u.Kehlk.-Heilk. 202 (1972)
28. Münzel, M., Hochstrasser, K.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Aufnahme von Aminosäuren nach Applikation auf die Nasenschleimhaut. Z. Laryng. Rhinol. 52 (1973) 144
29. Naumann, H. H.: Studie über die elastischen Elemente verschiedener Schleimhautbezirke. Z. Laryng. Rhinol. 527 (1949)

30. Naumann, H. H.: Intravitale Beobachtungen an der Nasenschleimhaut. Farbtonfilm 1958, Würzburg. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 173 (1958) 275
31. Naumann, H. H.: Die Resorption im Bereich der Nasenschleimhaut. Fortschr. Hals-Nasen-Ohren-Heilk. 5 (1959) 107
32. Naumann, H. H.: Über Antigene und Nasenschleimhaut (fluoreszenzmikroskopische Intravitalbeobachtungen). Allergie und Asthma 7 (1961) 250
33. Naumann, H. H.: Ciliary Function. Int. Rhinology 1 (1963) 28
34. Naumann, W. H., Münzel, M.: Untersuchungen zur Resorption von der Nasenschleimhaut des Kaninchens in die abführenden Lymphwege. Arch. klin. exp. Ohr.- Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 202 (1972) 368 - 371
35. Naumann, H. H., Naumann, W. H.: Kurze Pathophysiologie der Nase und ihrer Nebenhöhlen. In: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik. Thieme-Verlag, Stuttgart 1977, Bd. I

36. Packalén, Th., Bergqvist, S.: The Bacteriological Origin of a Spreading Factor Present in the Nasal Secretion. Acta Path. Microbiol. Scand. 25 (1951) 174
37. Platt, C., Stein, U.: Hyaluronidase-, β -Glucuronidase- und β -Acetylglucosaminidase-Aktivität in epithelialen und mesenchymalen menschlichen Geweben. Klin. Wschr. 19 (1967) 998 - 1003
38. Platt, D.: Hyaluronidase-, β -Glucuronidase- und β -Acetylglucosaminidase-Aktivität in normalen und arteriosklerotisch veränderten menschlichen Aorten. Klin. Wschr. 45.Jg. (1967) 92-95
39. Platt, D., Stein, U.: Untersuchungen zum katabolen Mucopolysaccharid-Protein-Stoffwechsel in menschlichen Organen. Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7.Jg. (1969) 374 - 378
40. Schorn, K., Hochstrasser, K., Wittmann, J.: Enzyme des Intermediärstoffwechsels im menschlichen Nasensekret bei physiologischem und pathologischem Zustand der Schleimhaut. Z. Laryng. Rhinol. 54 (1957) 597 - 603

41. Schorn, K., Hochstrasser, K., Pasemann, V:
Untersuchungen zur Transsudationsfähigkeit
der menschlichen Nasenschleimhaut durch Be-
stimmung von Intermediärstoffwechselenzymen
in Nasensekret und Serum bei verschiedenen
inneren Erkrankungen. Z. Laryng. Rhinol. 54
(1975) 659 - 662
42. Siebert, G.: Biochemie der Zellstrukturen.
Handbuch d.allg.Pathol., Springer-Verlag
(1968), Bd. II / 5 I, 101 - 108
43. Tappel, A.L.: Lysosomal Enzymes and other
Components. In: Lysosomes. North-Holland,
Amsterdam-London (1971) 207

Frau Priv.Do^z.Dr.K.Schorn gilt mein Dank für die freundliche Überlassung des Themas, für die wertvollen Hinweise und die Unterstützung, die mir bei der Ausführung dieser Arbeit ^{zu}teil wurden.

Auch danke ich Herrn Prof.Dr.K.Hochstrasser, der mir ebenfalls bei meiner Arbeit in großzügiger Weise behilflich war.

Weiterhin danke ich Herrn Prof.Dr.H.H.Naumann als dem Direktor der HNO-Klinik für den Arbeitsplatz, den er mir in seiner Klinik zur Verfügung gestellt hat.

L E B E N S L A U F

Name: Marion Elfriede S t e u k

Geboren am: 24. Januar 1950 in Kempten

Eltern: Walter Steuk, kaufm. Angestellter
Brunhilde Steuk, Zahntechnikerin

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: Volksschule 1957 - 1961
in Ichenhausen
Humanistisches Gymnasium
in Günzburg 1961 - 1971

Studiengang: Studium der Physik
an der Universität
München
(davon 2 Semester
als Fachsemester
anerkannt) 1971 - 1973
Studium der
Zahnmedizin an der
Universität München 1973 - 1978

Prüfungen: Abitur am 19. Juni 1971
Zahnärztliche Vorprüfung
am 7. Oktober 1975
Zahnärztliche Prüfung
am 14. Juli 1978

